ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXII № 4 2026

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXII № 4 2026

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2026

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;
А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;
Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
И.С. Мартынкевич, доктор биологических наук, Санкт-Петербург;
Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);
Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;
Н.Н. Силина, кандидат медицинских наук, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)
В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;
И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;
А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Е.Н. Паровичникова, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, г. Москва.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук А.А. Жернякова,
тел. +7 921 343-01-05, почта: nasta2045@yandex.ru
Ответственный секретарь — доктор медицинских наук
Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303), почта: tatyana-glazanova@yandex.ru

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,5

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
E-mail: bloodscience@mail.ru
Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.
Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление М.В. Келер
Компьютерная верстка М.В. Келер

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.
Подписано в печать 03.11.2026 г. Дата выхода 03.11.2026 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.
18 +
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Бесплатно. Заказ № 128.
Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.
Отпечатано в типографии «ИП Козлов В.В.» СПб, Товарищеский пр., 2-1-272.

© Вестник гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Глазанова Т.В.
ИММУННЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК 4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Абдуллаева Н.К., Бабаджанова Ш.А.
БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ГЛИАДИН-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С B_{12}-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ 18

Гришина Г.В., Ласточкина Д.В., Абрамовский С.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Бессмельцев С.С.
ИЗУЧЕНИЕ СТАТУСА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 22

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гиндина Т.Л.
ЭВОЛЮЦИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ В СОВРЕМЕННЫХ КЛАССИФИКАЦИЯХ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ 27

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Бессмельцев С.С.
БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ 36

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кобилянская В.А., Силина Н.Н., Бессмельцев С.С.
ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 60

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Glazanova T.V.4
IMMUNE CHECKPOINTS: BASIC FUNCTIONS, ROLE IN THE PATHOGENESIS OF MALIGNANT NEOPLASMS, AND ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY 4

ORIGINAL ARTICLES

Abdullaeva N.K., Babadzhanova Sh.A.
BIOCHEMICAL PROFILE OF GLIADIN-POSITIVE PATIENTS WITH VITAMIN B_{12}-DEFICIENCY ANEMIA 18

Grishina G.V., Lastochkina D.V., Abramovsky S.V., Kasyanov A.D., Golovanova I.S., Bessmeltsev S.S.
STUDY OF PLATELET ACTIVATION STATUS TO OPTIMIZE USE 22

LITERATURE REVIEW

Gindina T.L.
THE EVOLUTION OF CYTOGENETIC CRITERIA IN MODERN CLASSIFICATIONS OF MYELOID NEOPLASMS 27

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Bessmeltsev S.S.
BISPECIFIC ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA 36

A CLINICAL CASE

Kobilyanskaya V.A., Silina N.N., Bessmeltsev S.S.
COAGULATION FACTOR INHIBITORS IN A PATIENT WITH HEMORRHAGIC SYNDROME (CLINICAL CASE) 60

Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Глазанова Т.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

ИММУННЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Резюме. В обзоре даны современные представления об иммунных контрольных точках (ИКТ), описаны их разнообразные варианты с уточнением функции и механизма действия, приведена роль в процессах активации, пролиферации, выживания и поддержания иммунного гомеостаза, детально рассмотрены механизмы регулирования уровня иммунорецепторов на клеточной поверхности, передачи активирующего и ингибирующего сигналов. Представлены иммунологические механизмы противоопухолевого контроля, пути ухода опухоли из-под иммунного надзора, взаимосвязь HLA-генетических факторов с ответом на терапию блокаторами иммунных контрольных точек и осложнениями, опосредованными иммунотерапией. Показана роль индивидуальных характеристик пациента в достижении эффективности ингибиторов ИКТ.

Ключевые слова: иммунные контрольные точки, ингибиторы иммунных контрольных точек, нежелательные явления, PD-1, CTLA-4

Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Glazanova T.V.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

IMMUNE CHECKPOINTS: BASIC FUNCTIONS, ROLE IN THE PATHOGENESIS OF MALIGNANT NEOPLASMS, AND ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY

Abstract. The review presents current concepts regarding immune checkpoints (ICs), describes their various types detailing their functions and mechanisms of action, and outlines their role in processes such as activation, proliferation, survival, and the maintenance of immune homeostasis. The mechanisms regulating the level of immune receptors on the cell surface, as well as the transmission of activating and inhibitory signals, are described in detail. The immunological mechanisms of antitumor control, the pathways by which tumors evade immune surveillance, and the relationship between HLA genetic factors and both the response to immune checkpoint inhibitor therapy and immunotherapy-related adverse events are presented. The role of a patient's individual characteristics in achieving the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is demonstrated.

Key words: immune checkpoints, immune checkpoint inhibitors,

Введение. Иммунная система человека – это сложнейший механизм, способный распознавать и уничтожать широкий спектр угроз, включая патогены и злокачественные клетки. В основе её функционирования лежит тонкий баланс между активацией и ингибированием. Одну из центральных ролей в этом процессе играют иммунные контрольные точки (ИКТ) – молекулы, расположенные на поверхности иммунных клеток, которые регулируют силу и продолжительность иммунного ответа. Они предотвращают чрезмерную иммунную реакцию, которая могла бы привести к повреждению собственных тканей.

Активирующие ИКТ играют ключевую роль в процессах активации, пролиферации, выживания и поддержания иммунного гомеостаза Т-клеток, регулировании В-клеточной активации и синтеза иммуноглобулинов. Ингибирующие сигнальные пути чрезвычайно важны для реализации механизмов аутотолерантности, предотвращающих развитие иммунных реакций в отношении собственных белков.

Иммунная система человека обладает мощным потенциалом для распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Однако опухоли зачастую развивают механизмы уклонения от иммунного надзора, что позволяет им избегать элиминации и прогрессировать. Одним из ключевых механизмов такого уклонения является активация ингибирующих ИКТ – молекул, которые регулируют интенсивность иммунного ответа и предотвращают аутоиммунные реакции. Опухолевые клетки используют эти молекулы для снижения активности атакующих их иммунных клеток, создавая иммуносупрессивное микроокружение.

Ингибирующие иммунные контрольные точки расположены на поверхности в первую очередь Т-лимфоцитов, которые, связываясь со своими лигандами, подавляют иммунный ответ. Наиболее

изученными и клинически значимыми являются молекулы PD-1 (programmed cell death protein 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Эти иммунные точки играют критическую роль в поддержании аутотолерантности, но в то же время, опухолевые клетки научились использовать их для уклонения от иммунного надзора организма.

Онкологические заболевания остаются сложной проблемой для медицины. Однако последние десятилетия ознаменовались настоящим прорывом благодаря развитию иммунотерапии, в частности, использованию блокаторов иммунных контрольных точек. Эти инновационные препараты, воздействуя на тонкие механизмы регуляции иммунной системы, открыли новую эру в борьбе с онкологическими заболеваниями.

История создания ингибиторов ИКТ

Способность белка CTLA-4 к угнетению активности Т-лимфоцитов была открыта учеными Калифорнийского университета в 1990-х г.г. Основным направлением дальнейших исследований стало применение CTLA-4 для терапии аутоиммунных заболеваний. Джеймс П. Эллисон предположил, что ингибирующая способность CTLA-4 может быть использована и в области онкологии. Эллисон разработал антитело, связывающееся с CTLA-4 и блокирующее его функциональную активность. В конце 1994 г. были получены первые положительные результаты лечения опухолей у животных с помощью разработанного антитела. Успешные результаты применения анти-CTLA-4 антитела для лечения больных метастатической меланомой были продемонстрированы в 2010 г. Первое моноклональное анти-CTLA-4 антитело, официально одобренное FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения метастатической меланомы в 2011 г., получило название ипилимумаб.

Рецептор PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов и, подобно CTLA-4, ингибирующий Т-клеточную активность, был открыт ученым Университета Киото Тасуку Хондзё в 1992 г. Первым блокатором PD-1, одобренным FDA в 2013 г., стал пембролизумаб – высокоаффинное антитело, оказывающее двойное блокирующее действие на лиганды PD-L1 и PD-L2. Несколькими месяцами ранее в Японии был зарегистрирован препарат ниволумаб, блокирующий взаимодействие PD-1 с его лигандами.

Из двух стратегий лечения терапия, направленная на ингибирование сигнального пути PD-1, оказалась более эффективной, и в настоящее время используется при нескольких видах злокачественных неоплазий, включая лимфому Ходжкина, меланому, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак легких, гепатоцеллюлярную карциному. В 2018 г. Джеймс П. Эллисон и Тасуку Хондзё были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за разработку революционного метода лечения рака – блокаду иммунных контрольных точек.

Целью настоящей работы является представление современных сведений о механизмах действия ИКТ, терапии ингибиторами ИКТ и связанных с этой терапией осложнениях у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные функциям иммунных контрольных точек и особенностям терапии ингибиторами ИКТ. Поисковые запросы включали иммунные контрольные точки, злокачественные новообразования и терапию ингибиторами ИКТ. Для изучения отобрано в общей сложности 49 работ, из них 34 опубликованные в течение последних 10 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с их высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники.

Результаты

Иммунные контрольные точки – регуляторы иммунного ответа

В зависимости от характера воздействия на иммунные процессы, ИКТ подразделяются на активирующие и ингибирующие.

Активирующие ИКТ играют ключевую роль в процессах активации, пролиферации, выживания и поддержания иммунного гомеостаза Т-клеток, регулировании В-клеточной активации и синтеза иммуноглобулинов. К активирующим сигнальным молекулам относятся члены суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли – CD27, CD40, OX40, GITR, CD137, а также молекулы CD28 и ICOS, принадлежащие к суперсемейству B7-CD28.

CD27 – рецептор, локализующийся на поверхности Т-лимфоцитов, субпопуляции В-лимфоцитов и NK-клеток. Лигандом CD27 является молекула CD70, экспрессируемая В-лимфоцитами. CD27 участвует в генерации и долгосрочном поддержания Т-клеточного иммунитета, регулировании В-клеточной активации и синтеза иммуноглобулинов.

CD28 конститутивно экспрессируется на 30-50% CD8+ Т-клеток и 95-100% CD4+ Т-клеток человека. Лигандами CD28 являются CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), расположенные на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). CD28 обеспечивает костимулирующие сигналы, необходимые для активации, пролиферации, выживания и поддержания иммунного гомеостаза Т-клеток.

CD40 – рецептор, присутствующий на различных клетках иммунной системы, включая АПК. Лигандом CD40 является CD154 (CD40L), экспрессируемый на поверхности активированных CD4+ Т-клеток. Наличие CD40 подтверждает способность дендритных клеток к созреванию, что необходимо для их участия в активации и дифференциации Т-лимфоцитов.

CD122 представляет собой бета-субъединицу рецептора интерлейкина-2. CD122 локализуется на В-лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах, дендрит-

ных клетка, нейтрофилах. Экспрессия CD122, низкая в покоящихся Т-клетках, повышается в ответ на стимуляцию Т-клеточного рецептора (TCR). CD122 необходим для регуляции функций Т-клеток, периферического лимфатического гомеостаза и аутоиммунных процессов.

CD137 экспрессируется на Т-лимфоцитах, NK-клетках, дендритных клетках, гранулоцитах. CD137 стимулирует пролиферацию Т-клеток. Сигнальный путь, опосредованный CD137, защищает CD8+ Т-клетки от клеточной гибели, вызванной активацией.

OX40 (CD134) расположен на активированных Т-лимфоцитах, Т-регуляторных клетках, NK-клетках, нейтрофилах. Лигандом OX40 является OX40L, экспрессирующийся на АПК. OX40 способствует экспансии эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. В то же время OX40 может подавлять дифференцировку и активность Т-регуляторных клеток, а также контролировать продукцию цитокинов.

GITR – рецептор, экспрессирующийся на Т- и В-клетках, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках. Лиганд GITR – GITRL локализуется преимущественно на АПК. GITR способствует пролиферации эффекторных Т-клеток, продукции цитокинов, ингибированию регуляторных Т-клеток.

ICOS (CD278) экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Лигандом ICOS является ICOSL (CD275), локализующийся в основном на В-клетках и дендритных клетках. ICOS стимулирует пролиферацию Т-клеток, способствует дифференцировке и эффекторным функциям Th1, Th2, Th17, Т-фолликулярных хелперов и Т-регуляторных клеток.

Ингибирующие ИКТ

Ингибирующие сигнальные пути чрезвычайно важны для реализации механизмов аутотолерантности, предотвращающих развитие иммунных реакций в отношении собственных белков. Помимо участия в контроле аутоиммунных заболеваний, ингибирующие сигнальные пути оказывают влияние на течение различных физиологических процессов. Например, ингибирующие ИКТ регулируют иммунную толерантность при беременности. Нарушение экспрессии ингибирующих сигнальных молекул на локальном или системном уровнях приводит к развитию гестационных осложнений, таких как невынашивание беременности и преэклампсия.

Модуляция работы или изменение экспрессии аденозиновых рецепторов, принадлежащих к ингибирующим ИКТ, сопровождается усилением воспалительных процессов при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим аденозиновые рецепторы рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени при различных патологических состояниях (ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные болезни, атеросклероз и другие).

Ключевые ингибирующие ИКТ в онкологии

В последние годы ингибирование ИКТ продемонстрировало революционные результаты в лечении широкого спектра онкологических заболеваний. Этот подход позволяет иммунной системе вновь эффективно распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Ключевыми ингибирующими рецепторами, ставшими мишенью для современных терапевтических подходов, являются PD-1 и его лиганд PD-L1 (programmed death-ligand 1), а также CTLA-4. В норме активация этих рецепторов приводит к подавлению активности Т-лимфоцитов, что является важным механизмом поддержания аутотолерантности. Однако опухолевые клетки научились использовать это в своих целях: они могут экспрессировать лиганды, которые связываются с PD-1 или CTLA-4 на Т-клетках, тем самым снижая противоопухолевый иммунный ответ.

Сигнальный путь PD-1

Транс-взаимодействие молекул PD-1, экспрессированных на Т-лимфоцитах, со своими лигандами PD-L1 или PD-L2, локализованными на поверхности АПК, инициирует передачу ингибирующего сигнала.

В составе цитоплазматического домена молекул PD-1 присутствуют монотирозиновые сигнальные мотивы: ITIM и ITSM, способные взаимодействовать с тирозинфосфатазой-1 (SHP-1), содержащей домен гомологии Src 2, и родственной ей тирозинфосфатазой-2 (SHP-2). Ферменты SHP-1 и SHP-2 подавляют функции тирозинкиназ LCK и регуляторного белка ZAP70, ингибируют сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и Ras/MEK/ERK, что приводит к подавлению передачи сигнала как Т-клеточным рецептором, так и костимулирующей молекулой CD28 (рис. 1).

Белок SAP (сигнальный белок, ассоциированный с молекулой активации лимфоцитов), блокирует взаимодействие тирозинфосфатазы SHP-2 с субстратом, что приводит к подавлению передачи ингибирующего сигнала PD-1.

Недавние исследования продемонстрировали возможность коэкспрессии молекул PD-L1 и PD-1 на АПК и их взаимодействия в цис-положении, что блокирует транс-взаимодействия PD-1 с лигандом, и, таким образом, способствует снижению ингибирующей функции PD-1 в Т-лимфоцитах. Также может осуществляться цис-взаимодействие молекул PD-L1 и CD80, приводящее к нарушению связывания PD-L1 с PD-1 и CD80 с CTLA-4. Следует отметить, что при этом способность CD80 активировать передачу сигнала молекулой CD28 сохраняется. Таким образом, цис-взаимодействие PD-L1 и CD80 может играть положительную роль в противоопухолевом иммунном ответе посредством ингибирования функций PD-1 и CTLA-4.

Сигнальный путь CTLA-4

После связывания CTLA-4 с его лигандами, молекулами CD80 и CD86, тирозин, входящий в со-

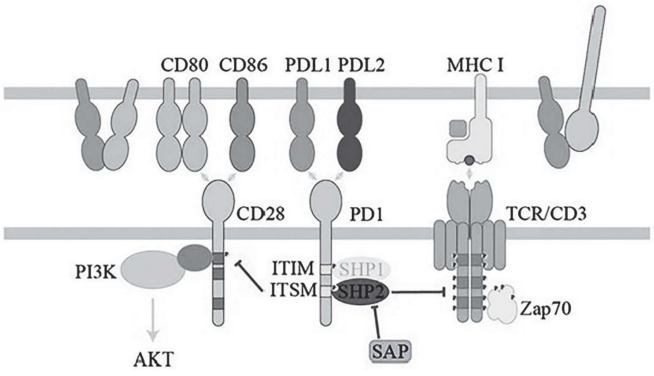


Рисунок 1. *Сигнальный путь PD-1 [1]*

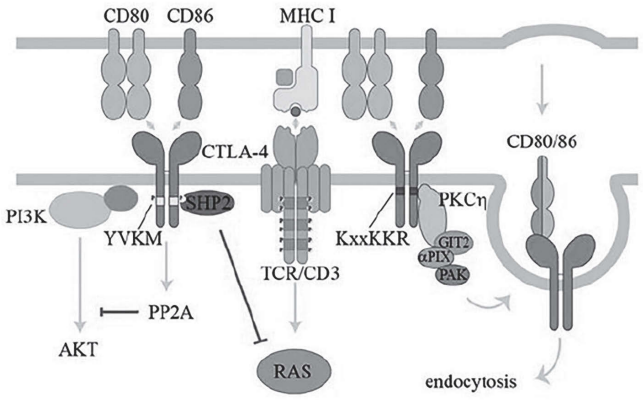


Рисунок 2. *Сигнальные механизмы CTLA-4 [1]*

став YVKM-мотива цитоплазматического домена молекулы, фосфорилируется киназами семейства Src или другими фосфотрансферазами (Jak2, Rlk). Фосфорилированный YVKM-мотив рекрутирует фосфатазу 2 (SHP2), которая ингибирует RAS (семейство ферментов ГТФаз) и ослабляет передачу сигнала Т-клеточным рецептором посредством дефосфорилирования цепи CD3ζ. Рекрутирование YVKM-мотивом фосфатазы PP2A приводит к нисходящему дефосфорилированию протеинкиназы B (AKT), что еще больше ослабляет путь активации Т-лимфоцитов (рисунок 2).

Помимо подавления Т-клеточного ответа, осуществляемого посредством YVKM-мотива, CTLA-4 может реализовывать ингибирующее действие внешними способами. В частности, молекулы CTLA-4 и CD28 имеют одинаковые лиганды – CD80/CD86. Более высокая аффинность связывания с лигандами дает CTLA-4 конкурентное преимущество, что препятствует реализации костимулирующей функции CD28. Т-лимфоциты, экспрессирующие CTLA-4, способны снижать поверхностный уровень CD80/CD86 на АПК путем транс-эндоцитоза, что также приводит к снижению костимулирующего сигнала CD28. CTLA-4 способствует снижению экспрессии иммунорецептора IDO в дендритных клетках посредством лигирования CD80/CD86, что приводит к истощению триптофана и подавлению Т-клеток.

Именно понимание этого механизма уклонения опухолей от иммунного контроля привело к прорыву в онкологии – разработке иммунотерапии препаратами-ингибиторами иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICIs). Эти препараты, представляющие собой моноклональные антитела, направлены на блокирование взаимодействия между рецепторами контрольных точек и их лигандами. Блокируя PD-1 или CTLA-4, блокаторы снимают ингибирующие сигналы, позволяя реактивированным Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Этот подход трансформировал лечение многих видов рака, включая меланому, рак легкого, рак почки и уротелиальный рак, приводя к долгосрочным ремиссиям у пациентов, которые ранее не имели эффективных вариантов лечения.

К ингибирующим сигнальным молекулам относятся также A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA и другие. A2AR – один из четырех подтипов аденозиновых рецепторов, широко распространенных почти во всех тканях и органах человека. Под воздействием ряда факторов (гипоксия, некроз клеток и др.) солидные опухоли продуцируют высокие концентрации аденозина, активирующего A2AR. Активация A2AR на клетках опухоли приводит к ингибированию эффекторных Т-лимфоцитов и стимуляции супрессорных клеток (Т-регуляторные клетки и миелоидные супрессоры), что модулирует иммунный ответ и способствует уклонению клеток опухоли от иммунного надзора.

B7-H3 (CD276) – рецептор, расположенный на активированных иммунных клетках (Т-лимфоциты, NK-клетки, АПК), гиперэкспрессия которого наблюдается на клетках опухолей. Лиганд рецептора B7-H3 в настоящее время неизвестен. B7-H3 характеризуется сложной иммуномодулирующей активностью. Изначально рецептор рассматривался как положительный костимулятор из-за способности усиливать Т-клеточный ответ и продукцию интерферона-γ. Современные исследования показали, что B7-H3 участвует в ингибировании Т-лимфоцитов.

B7-H4 (B7X, B7S1, VTCN1, DD-0110) – коингибиторная молекула, экспрессируемая на АПК. Высокий уровень экспрессии B7-H4 наблюдается на клетках опухолей. B7-H4 негативно регулирует Т-клеточный иммунный ответ и способствует уходу от иммунного надзора, ингибируя пролиферацию, секрецию цитокинов и клеточный цикл Т-лимфоцитов. B7-H4 играет чрезвычайно важную роль в онкогенезе, включая клеточную пролиферацию, инвазию, метастазирование, антиапоптоз.

BTLA (CD272) экспрессируется на Т- и В-клетках, NK, дендритных клетках. Поверхностная экспрессия BTLA снижается во время дифференцировки

CD8+ Т-клеток от наивного фенотипа до фенотипа эффекторных клеток. Высокий уровень экспрессии BTLA наблюдается на опухолеспецифических CD8+ Т-лимфоцитах. Лигандом BTLA является молекула HVEM.

IDO (Indoleamine-2,3-dioxygenase) представляет собой катаболический фермент триптофана с иммуноингибиторными свойствами. IDO физиологически экспрессируется в ряде тканей и клеток (тонкий кишечник, легкие, женские половые пути, плацента). IDO подавляет Т- и NK-клетки, способствует генерации и активации регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессоров, участвует в процессе злокачественной трансформации и играет ключевую роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа.

KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) – рецепторы, локализованные на поверхности NK-клеток и неко-торых популяциях Т-лимфоцитов, лигандами которых являются молекулы HLA класса I. Комплекс сигналов, получаемых от ингибирующих KIR-рецепторов, снижает функциональную активность NK-клеток.

LAG3 (lymphocyte-activation gene 3, CD223) экспрессируется на активированных Т-клетках, NK-клетках, В-лимфоцитах и плазмоцитоидных дендритных клетках. Лигандами LAG3 являются молекулы HLA класса II. LAG3 подавляет иммунный ответ путём воздействия на регуляторные Т-клетки, а также прямого воздействия на CD8+ Т-лимфоциты.

TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, CD366) – коингибиторный рецептор, экспрессирующийся на IFN-γ-продуцирующих Т-клетках, FoxP3+ Т-регуляторных клетках и клетках врожденного иммунитета (макрофагах и дендритных клетках). TIM-3 способствует снижению пролиферативного потенциала CD8+ Т-лимфоцитов и секреции цитокинов, таких как TNF-альфа, IFN-гамма и IL-2. Основным лигандом этого рецептора является галектин-9.

VISTA (V-domain Ig-containing suppressor of T cell activation, B7-H5) экспрессируется на CD4+ и CD8+ Т-клетках, а также моноцитах, нейтрофилах и дендритных клетках. Повышенная экспрессия этого рецептора наблюдается на клетках опухоли и ее микроокружения. VISTA подавляет пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Регуляция уровня ИКТ на клеточной поверхности

Уровень молекул ИКТ на клеточной поверхности регулируется несколькими разнонаправленными процессами.

Синтез белковых молекул осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), для их транспортировки на поверхность клетки используются аппарат Гольджи и секреторные везикулы. «Контролем качества», обеспечивающим доставку на клеточную поверхность только зрелых и функциональных ИКТ, служит N-гликозилирование белковых молекул. N-гликозилирование важно не только для созревания молекул белка и их сортировки в клеточные органеллы, но и для их правильного сворачивания и олигомеризации. Гликаны оказывают влияние на функции зрелых белков и способствуют их стабильности, защищая от протеаз.

Молекулы ИКТ, достигшие клеточной поверхности, в дальнейшем могут подвергаться интернализации (перемещение внутрь клетки с помощью эндоцитоза) и рециклированию (возвращение на поверхность клетки), что обеспечивает быстрый регуляторный путь для модуляции их поверхностного уровня. Другим важным механизмом контроля поверхностного уровня ИКТ является связывание интернализованных молекул с белком убиквитином с последующей деградацией в протеасомах или лизосомах

Регуляция экспрессии CD28 на клеточной поверхности

Молекула CD28, представляющая собой гомодимер, состоящий из двух одинаковых полипептидных молекул, соединенных дисульфидной связью, синтезируется в ЭР. В составе белковой молекулы присутствует Ig-подобный домен V-типа, который содержит от одного до шести участков N-гликозилирования. Процесс N-гликозилирования белковой молекулы катализируется комплексом олигосахарид-трансфераз, который состоит из двух каталитических субъединиц – SST3A и STT3B. Гликозилированная белковая молекула транспортируется на поверхность клетки посредством аппарата Гольджи и секреторных везикул.

Следует отметить, что N-гликаны молекул CD28 могут играть роль негативных регуляторов взаимодействия CD28 с лигандом CD80, что приводит к снижению сигнальной активности CD28. Предполагается, что N-гликаны контролируют плотность кластеризации CD28 во время взаимодействия с лигандами CD80/CD86.

Молекулы CD28, расположенные на поверхности клеток, подвергаются интернализации. Процесс начинается со связывания фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) с мотивом YMNM (аминокислотная последовательность Tyr–Val–Asn–Met) в цитоплазматическом домене CD28. В результате фосфорилирования PI3K образует липиды фосфатидилинозитол-3,4-бифосфат (PIP2) и фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), которые могут связываться с внутренним слоем цитоплазматической мембраны.

Интернализация молекул CD28 осуществляется клатрин-зависимым образом (проникновение внутрь клетки посредством связывания с везикулами, покрытыми снаружи полимеризованным клатрином). В процессе интернализации также могут участвовать белок синдрома Вискотта-Олдрича (WASP) и сортирующий нексин 9 (SNX9). Обнаружено, что SNX9 связывает WASP посредством своего

SH3-домена, а также использует свой домен гомологии к оксидазе фагоцитов для взаимодействия с p85-субъединицей PI3K и ее продуктом PIP3. Повышенная экспрессия SNX9 существенно усиливает интернализацию CD28 молекул. Таким образом, контроль интернализации CD28 осуществляется с помощью механизма, в котором задействованы PI3K, WASP и SNX9. После интернализации молекулы CD28 могут взаимодействовать с убиквитином и деградировать в цитозоле. Деградация CD28 может происходить по лизосомальному или протеасомальному пути. Повышение экспрессии иммунорецептора CTLA-4 приводит к снижению уровня CD28 на поверхности Т-лимфоцитов, что происходит в результате усиления интернализации и деградации молекул CD28.

Регуляция уровня PD-1 на клеточной поверхности

Белок PD-1 является продуктом гена PDCD1. В составе белковой молекулы присутствует IgV-домен, который имеет четыре сайта N-гликозилирования: N49, N58, N74, N116. С помощью масс-спектрометрического анализа установлено, что все четыре сайта содержат фукозу. Предполагается, что фукозилирование играет существенную роль в регуляции поверхностного уровня PD-1. Как установлено, генетическая абляция фукозилтрансферазы 8 (Fut8) приводит к снижению поверхностного уровня PD-1 и усилению активации Т-лимфоцитов. В настоящее время изучается, как именно гликозилирование регулирует уровень PD-1 на поверхности клеток. Возможно, гликозилирование определяет конфигурацию PD-1 молекулы и таким образом влияет на процесс «контроля качества» в ЭР. Гликозилирование также влияет на процесс связывания PD-1 с его лигандами.

Процессы интернализации, деградации или рециркуляции молекул PD-1 остаются предметом исследований. Установлено, что в CD8+ Т-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль печени, функцию связывания с PD-1 в цитоплазме и облегчения рециркуляции PD-1 может выполнять белок Tox (Thymus High Mobility Group Box, высокомобильная группа, ассоциированная с селекцией тимоцитов). Неизвестно, регулирует ли Tox рециркуляцию PD-1 при других условиях. Интернализация поверхностного PD-1 исследовалась с помощью флуоресцентной визуализации, но пока неизвестно, участвует ли в интернализации PD-1 обычный клатрин-зависимый эндоцитоз. После интернализации молекулы PD-1 могут возвращаться на поверхность клетки или подвергаться убиквитинированию с помощью специфической Е3-убиквитин-лигазы PD-1, называемой F-box protein 38 (FBXO38), с последующей деградацией в протеасоме.

Установлено, что в Т-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоли, экспрессия FBXO38 снижена вследствие постоянного воздействия опухолевого антигена и низкой экспрессии молекул CD80/CD86 на опухолевых клетках. Снижение экспрессии FBXO38 затрудняет процесс деградации PD-1, опосредуемый этим ферментом.

Повышенная экспрессия PD-L1, наблюдающаяся в злокачественно трансформированных стволовых клетках и способствующая уклонению от иммунного надзора, является результатом функционирования сигнальной оси ЭМТ/β-катенин/STT3/PD-L1. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМТ) индуцирует экспрессию N-гликозилтрансферазы STT3 посредством β-катенина, последующее STT3-зависимое N-гликозилирование PD-L1 стабилизирует и повышает поверхностный уровень молекул лиганда.

Фосфорилирование серина в положении 195 молекулы PD-L1 под воздействием 5'АМФ-активируемой протеинкиназы вызывает аномальное гликозилирование PD-L1 и блокирует транспорт молекулы из ЭР в аппарат Гольджи (TGN), что приводит к деградации, ассоциированной с ЭР (ERAD).

Молекулы PD-L1, достигшие клеточной поверхности, подвергаются постоянной интернализации. После интернализации может происходить возвращение PD-L1 на клеточную поверхность с помощью шаперонных белков CMTM6/4 или направление в лизосому с помощью белка HIP1R для последующей деградации. Убиквитинирование и протеасомная деградации PD-L1 регулируются различными Е3-лигазами (Cullin3-SPOP, β TrCP, STUB1).

Существуют сложные механизмы, противодействующие убиквитинированию и деградации PD-L1 молекул. Например, путь NF-κB, активируемый TNF-α, индуцирует экспрессию белка CSN5 (субъединица 5 сигналосомы COP9). Белок CSN5 препятствует связыванию молекул PD-L1 с убиквитином, протеасомная деградация не осуществляется, что способствует стабилизации экспрессии PD-L1 на клетках опухоли.

Регуляция уровня CTLA-4 на клеточной поверхности

Местом основной локализации молекул CTLA-4 являются внутриклеточные компартменты. Транслокация CTLA-4 на клеточную поверхность для выполнения ингибирующей функции происходит сразу после активации Т-клеточного рецептора. Для осуществления транспортировки задействуется комплекс CTLA-4/TRIM/LAX/Rab8. Перемещение CTLA-4 к клеточной поверхности может также запускаться фосфолипазой D (PLD) и фактором рибозилирования АДФ-1 (ARF1), зависящими от экзоцитоза (рис. 2c). CTLA4 стабилизируется на клеточной поверхности за счет связывания с лигандами CD80, CD86.

Поверхностные молекулы CTLA-4 могут интернализироваться. Мотив YVKM в цитоплазматическом домене молекулы CTLA-4 взаимодействует с клатрин-ассоциированным адапторным комплексом AP-2, что обеспечивает проникновение

CTLA-4 внутрь клетки. Фосфорилирование домена YVKM предотвращает интернализацию. Скорость интернализации CTLA-4 регулируется с помощью N-гликозилирования.

Интернализованный CTLA-4 может быть возвращен из эндосом на поверхность клетки. Этот процесс осуществляется с помощью белка LRBA, который локализуется в эндосомах совместно с CTLA-4. Как установлено, мутации в гене, кодирующем белок LRBA, приводят к снижению уровня CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов, в том числе регуляторных, что сопряжено с риском аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, а также с дефицитом гуморального иммунитета.

Механизмы сигнальных путей

Костимулирующий сигнал CD28

Для активации Т-лимфоцитов необходимо одновременное взаимодействие Т-клеточного рецептора и костимулирующей молекулы (например, CD28 или ICOS), расположенными на Т-клетках, с HLA молекулами и ко-стимулирующими молекулами (CD80, CD86), экспрессируемыми на антигенпрезентирующих клетках.

Связывание молекул CD28 с лигандами CD80 или CD86 инициирует проведение костимулирующего сигнала. Цитоплазматический домен молекулы CD28 не обладает собственной каталитической активностью. В составе домена присутствует мотив YMNM. Тирозин мотива YMNM может фосфорилироваться киназами семейства src p56lck и p59fyn. Фосфорилированный мотив YMNM приобретает способность связываться с субъединицей p85 киназы PI3K. Активированная PI3K образует липиды PIP2 и PIP3, которые взаимодействуют с доменами гомологии к плекстрину (PH домены) фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы 1 (PDK1) и протеинкиназы B (AKT). PDK1 рекрутирует протеинкиназу PKCθ, что необходимо для последующей активации факторов транскрипции NF-κB и NFAT.

Молекула CD28 также может связываться с адапторным белком GRB2 посредством SH2 домена в проксимальном мотиве YMNM или SH3-домена в дистальном мотиве PYAP. GRB2 взаимодействует с молекулами сигнальной трансдукции Vav1, что потенциально может инициировать два сигнальных комплекса. Инициация комплекса VAV-SOS приводит к активации фактора транскрипции AP1. Взаимодействие Vav1 с комплексом SLP76-LAT последовательно инициирует активацию PLCγ1 киназы, PKCθ киназы и, в конечном итоге, приводит к активации факторов транскрипции NF-κB и NFAT.

Следует подчеркнуть, что активация NF-κB и NFAT индуцирует транскрипцию как фактора выживания клеток BCL2L1, так и IL-2, важного Т-клеточного цитокина, необходимого для пролиферации Т-клеток.

Сигнальный путь TIM-3

Основным лигандом рецептора TIM-3 является лектин С-типа – галектин-9 (Galectin-9). Помимо галектина-9, TIM-3 может взаимодействовать со следующими лигандами: молекула клеточной адгезии карциноэмбрионального антигена 1 (Ceacam-1), амфотерин (иначе – HMGB1, high-mobility group protein B1, белок 1 высокомобильной группы) и фосфатидилсерин (PS)

Лиганд Galectin-9 представляет собой растворимый белок с двумя углеводными распознающими доменами. TIM-3 может связываться с Galectin-9 посредством гликозилированного IgV-домена.

Лиганд Ceacam-1 экспрессируется на АПК и активированных Т-лимфоцитах. Этот лиганд и TIM-3 могут взаимодействовать как в цис-, так и в трансположениях. Для гликозилирования и поверхностной экспрессии TIM-3 необходима совместная экспрессия и цис-взаимодействие с Ceacam1. Транс-взаимодействие требуется для ингибирования эффекторной функции Т-лимфоцитов.

Лиганды HMGB1 и PS в основном регулируют врожденный иммунный ответ. HMGB1 – это негистоновый хроматин-ассоциированный белок, который может секретироваться клетками микроокружения опухоли. HMGB1 связывается с TIM-3 на опухоль-ассоциированных дендритных клетках и блокирует транспорт нуклеиновых кислот из погибших опухолевых клеток в эндосомы дендритных клеток, таким образом подавляя индуцируемый нуклеиновыми кислотами врожденный иммунный ответ. Посредством взаимодействия с лигандом PS, TIM-3 регулирует эфероцитоз, осуществляемый в дендритных клетках.

Цитоплазматический фрагмент TIM-3, прилегающий к трансмембранному домену, не имеет классических ингибирующих и переключающих мотивов ITIM или ITSM, присутствующих в других ингибирующих рецепторах, но содержит консервативную область из пяти остатков тирозина, два из которых (Tyr 265, Tyr 272) являются критически важными для сопряжения с нисходящими сигнальными путями. Пептидные последовательности, окружающие Tyr 265 и Tyr 272, являются высококонсервативными и могут функционировать как мотивы связывания SH2 домена, взаимодействуя с киназами, имеющими этот домен, а именно: Fyn, Lck, PI3K p85, Itk. Многие из этих киназ являются ключевыми компонентами сигнального пути Т-клеточного рецептора. Таким образом, между TIM-3 и TCR существует функциональная связь.

Информация о влиянии сигнального пути TIM-3 на эффекторную функцию Т-лимфоцитов является противоречивой. При сверхэкспрессии лиганда Galectin-9 передача сигналов TIM-3 индуцирует гибель Th1- и Th17-клеток, вызывает состояние Т-клеточного истощения. Образование комплекса TIM-3/Galectin-9 приводит к гибели TIM-3+ CD8+ Т-лимфоцитов при раке толстой кишки. В то же время в мышиной модели инфекции вирусом острого лимфоцитарного хориоменингита экспрессия TIM-3

способствовала развитию короткоживущих эффекторных Т-клеток, что сопровождалось усилением сигнализации AKT/mTOR.

Bat3 (HLA-B связанный транскрипт 3) может предотвращать TIM-3-индуцированную клеточную гибель. Связываясь с нефосфорилированным цитоплазматическим доменом TIM-3, Bat3 рекрутирует каталитически активную форму Lck для проведения сигнала TCR. При взаимодействии TIM-3 с лигандом или антителом происходит диссоциация Bat3, вероятно, опосредованная фосфорилированием Tyr 265 и Tyr 272, таким образом ингибирующее влияние Bat3 на функцию TIM-3 устраняется.

Высокая экспрессия TIM-3 на Т-клетках наблюдается у пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легких, В-клеточной неходжкинской лимфомой. Установлено, что экспрессия TIM-3 инициирует процесс дисфункции Т-клеток. Рецептор TIM-3, вероятно, снижает функцию Т-клеток в микроокружении опухоли при колоректальном раке, что может быть патогенетическим звеном роста и прогрессирования опухоли.

Выраженное увеличение уровня TIM-3 и его лиганда Galectin-9 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком, а также их прямая корреляционная связь, позволяет предположить роль этих белков в патогенезе ухода опухолевых клеток от иммунного надзора при раке толстого кишечника.

Ингибиторы ИКТ

Ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе играют костимулирующие молекулы, такие как CD28. Этот рецептор, экспрессирующийся на Т-клетках, обеспечивает второй сигнал, необходимый для полной активации Т-клеток, усиливая их пролиферацию, выживаемость и выработку цитокинов. Взаимодействие CD28 с его лигандами B7 (CD80 и CD86) на АПК является фундаментальным для индукции эффективного иммунитета. Исследования показывают, что активация CD28 может потенциировать противоопухолевый ответ, индуцированный ИКТ, путем усиления функции Т-клеток. Комбинирование ИКТ с агентами, стимулирующими CD28, или использование биспецифических антител, нацеленных на PD-1/PD-L1 и CD28, является перспективным направлением исследований для преодоления резистентности к терапии и улучшения клинических исходов.

Выбор конкретного ингибитора определяется молекулярной архитектурой препарата и его аффинностью к мишеням, что напрямую коррелирует с клинической эффективностью и безопасностью. На сегодняшний день наиболее эффективные препараты - это моноклональные антитела, различающиеся по механизму действия и фармакокинетике.

Пионером направления стал ипилимумаб (Yervoy) – гуманизированное IgG1-антитело, нацеленное на CTLA-4. Его введение в практику доказало возможность значительного увеличения общей выживаемости при метастатической меланоме. Однако блокада CTLA-4 ассоциирована с высокой частотой иммуноопосредованных нежелательных явлений (3-4 степени у 10-20% пациентов), что требует постоянного мониторинга.

Вторая волна препаратов представлена ингибиторами оси PD-1/PD-L1, отличающимися более сфокусированным действием. Ниволумаб (Opdivo) и пембролизумаб (Keytruda) являются анти-PD-1 антителами, которые восстанавливают функцию Т-клеток, предотвращая связывание рецептора с лигандами. Ниволумаб часто применяется в комбинациях, тогда как пембролизумаб выделяется своей гибкостью в различных режимах дозирования и широким спектром одобренных показаний.

Среди ингибиторов PD-L1 особое место занимает атезолизумаб (Tecentriq). Этот препарат блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B7-1, демонстрируя высокую эффективность при немелкоклеточном раке легкого и уротелиальной карциноме. Его структура модифицирована для предотвращения связывания с Fc-рецепторами, что минимизирует антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Синергия этих подходов наиболее ярко проявляется в комбинации Ниволумаба и Ипилимумаба. Такая терапия, стимулирующая CD28-зависимые пути активации в разных фазах иммунного ответа, обеспечивает глубокий и длительный клинический ответ, особенно в онкологии с высокой мутационной нагрузкой, хотя и требует баланса между агрессивностью лечения и риском аутоиммунной токсичности.

Терапия опухолей ингибиторами иммунных контрольных точек

Иммунотерапия ингибиторами ИКТ стала настоящим прорывом в онкологии, открыв новые горизонты в лечении многих агрессивных видов опухолей. Механизм её действия основан на реактивации собственного иммунитета пациента для борьбы с опухолью. Ключевую роль в этом процессе играют Т-лимфоциты, которые активируются при снятии ингибирующих сигналов, идущих от иммунных контрольных точек. Эти контрольные точки, такие как PD-1 и CTLA-4, являются естественными механизмами саморегуляции иммунного ответа, предотвращающими его избыточную активность и развитие аутоиммунных заболеваний. Однако опухолевые клетки часто используют их для уклонения от иммунного надзора, экспрессируя лиганды, которые подавляют активность Т-клеток. Ингибиторы ИКТ, в виде моноклональных антител, блокируют эти взаимодействия, высвобождая потенциал Т-лимфоцитов к уничтожению опухолевых клеток.

Иммунотерапевтические препараты, нацеленные на иммунные контрольные точки, известные как ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), продемонстрировали высокую эффектив-

ность в лечении нескольких типов рака, включая метастатическую меланому, немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, лимфому Ходжкина и плоскоклеточный рак головы и шеи. К ИКТ относятся моноклональные антитела против белка запрограммированной клеточной гибели -1 (PD-1), лиганда запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-L1), белка, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами-4 (CTLA-4), и гена активации лимфоцитов-3.

Блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 препятствует ингибирующему сигналу, передаваемому через PD-1 на Т-лимфоцитах, что приводит к реактивации Т-клеточного иммунитета против опухоли. Исследования, проведенные H. Ribas и J. P. Allison, показали значительное улучшение выживаемости пациентов с метастатической меланомой при использовании антител к PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб) [2; 3].

Аналогичные успехи были достигнуты и при терапии таких опухолей, как рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря и другие. Ингибирование CTLA-4, другого важного рецептора на Т-лимфоцитах, также способствует усилению противоопухолевого иммунитета, особенно на ранних этапах иммунного ответа. Работы J. Xu и соавт. подчеркивают роль CTLA-4 в контроле Т-клеточной активации, демонстрируя клиническую эффективность иматиниба и других ингибиторов) [4].

Несмотря на эти успехи, общая частота ответов значительно варьируется в зависимости от типа опухоли, составляя от приблизительно 15% при НМРЛ до 40–50% при меланоме [5]. Кроме того, развивающиеся нежелательные явления нередко приводят к необходимости проведения срочной терапии этих осложнений, или даже к прекращению проводимого специфического лечения.

Моноклональные антитела (МКА) стали также краеугольным камнем в терапии многих онкогематологических заболеваний, изменив парадигму лечения и значительно улучшив прогноз для пациентов. Перспективные исследования охватывают применение МКА при множественной миеломе (ММ), острых лейкозах и других редких гематологических опухолях [6].

Ранние клинические исследования показали впечатляющие результаты. У пациентов с рефрактерными формами лимфом, такими как рецидивирующая или рефрактерная лимфома Ходжкина, ингибиторы ИКТ продемонстрировали высокую частоту ответов, включая полные ремиссии. Аналогичные успехи наблюдаются при некоторых видах неходжкинских лимфом, например, при волосатоклеточном лейкозе и некоторых подтипах В-клеточных лимфом [7; 8].

Методы лечения ММ, как впервые диагностированной, так и рецидивов/рефрактерных форм заболевания, резко изменились за последнее два десятилетия из-за введения иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов протеасом, моноклональных антител. Иммунотерапия становится новым стандартом в лечении пациентов, и за последнее десятилетие она получила огромный рост и расширение показаний [9]. В то же время следует отметить, что уже сейчас выбор терапии на различных этапах течения заболевания становится сложной задачей, поскольку врачи стремятся обеспечить наиболее эффективный подход к борьбе с заболеванием, сбалансированный с минимальной токсичностью и сохранением качества жизни [22].

В настоящее время активно проводятся исследования по изучению эффективности ингибиторов ИКТ в комбинации с другими методами лечения, такими как химиотерапия, иммунотерапия другими препаратами (CAR-T-клеточная терапия), а также с таргетной терапией [11]. Изучаются новые мишени для ИКТ, разрабатываются более избирательно действующие препараты с меньшей токсичностью. Особое внимание уделяется биомаркерам, позволяющим прогнозировать ответ на терапию и выявлять пациентов, которые получат максимальный эффект от лечения ингибиторами ИКТ [12].

Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами ИКТ

Ингибиторы ИКТ открыли новые возможности в лечении онкологических заболеваний там, где традиционные методы, такие как химиотерапия и трансплантация стволовых клеток, оказались неэффективны. Однако клинические результаты остаются крайне вариабельными у разных пациентов и при разных видах опухолей. Хотя такие внутриопухолевые факторы, как экспрессия PD-L1 и мутационная нагрузка опухоли, обладают некоторой прогностической ценностью, они не полностью объясняют гетерогенность ответа [13]. У пациентов с низкой или отсутствующей экспрессией иногда наблюдаются устойчивые ответы, в то же время, неудача в лечении может произойти, несмотря на высокую экспрессию PD-L1 [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что факторы, выходящие за рамки локальных характеристик опухоли, вносят значительный вклад в эффективность терапии [15].

Несмотря на значительные успехи, применение ингибиторов ИКТ также сопряжено с риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ). Эти осложнения могут затрагивать любой орган-мишень, включая кожу, желудочно-кишечный тракт, органы эндокринной системы и легкие. Частота и тяжесть осложнений варьируют в зависимости от типа ингибиторов ИКТ, дозировки и индивидуальных факторов пациента. Своевременная диагностика и соответствующая терапия таких осложнений, как правило, с использованием кортикостероидов, имеют решающее значение для предотвращения необратимых повреждений органов и улучшения качества жизни пациентов [16].

Ингибиторы ИКТ действуют, блокируя сигналь-

ные пути, которые в норме подавляют активность Т-лимфоцитов – ключевых клеток иммунной системы. Однако, поскольку эти сигнальные пути играют роль и в поддержании толерантности к собственным тканям, их активация может привести к тому, что Т-лимфоциты начнут атаковать здоровые клетки и органы.

Важно отметить, что ИНЯ могут развиваться в любое время – от нескольких дней до месяцев и даже лет после начала терапии. Их тяжесть варьирует от незначительных, легко поддающихся коррекции, до жизнеугрожающих состояний. Наиболее частыми являются кожные реакции (сыпь, зуд), а также диарея и эндокринопатии (тиреоидит, гипофизит) [17; 18]. Частыми осложнениями, кроме зуда, являются кореподобные экзантемы, витилиго и лихеноидный дерматит [19].

В совокупности различные клинические особенности иммуноопосредованных нежелательных явлений затрудняют их изучение и прогнозирование, поскольку на момент начала терапии ингибиторами ИКТ неясно, у кого из пациентов разовьется токсичность и в какой системе органов. При этом важнейшим условием успешного лечения является своевременная диагностика и адекватная терапия ИНЯ, часто с использованием кортикостероидов [20; 21].

В метаанализе, оценивающем ИНЯ, ассоциированные с антителами к CTLA-4, кожные токсические реакции были зарегистрированы более чем в 40% случаев. Другие иммуноопосредованные нежелательные явления влияли на желудочно-кишечный тракт и эндокринные органы [22].

Спектр проявлений наиболее распространенных осложнений весьма разнообразен, что подтверждается большинством авторов. К наиболее частым из них относятся:

• Кожные реакции: сыпь (макуло-папулезная, везикулярная), зуд, сухость кожи, крапивница. В более редких случаях могут развиваться буллезные поражения, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз.

• Желудочно-кишечные расстройства: диарея, тошнота, рвота, боли в животе. Наиболее серьезным осложнением является иммуноопосредованный колит, который может проявляться значительной диареей, кровью в стуле и обезвоживанием.

• Эндокринные нарушения: гипотиреоз и гипертиреоз. Гипофизит, который может вызвать дефицит различных гормонов, включая АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, приводя к надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу и другим эндокринным нарушениям. Сахарный диабет 1 типа.

• Гепатит: проявляется повышением уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), желтухой.

• Пневмонит: может проявляться кашлем, одышкой, болью в груди. Тяжелый пневмонит может привести к дыхательной недостаточности.

• Нефропатия: проявляется изменением показателей функции почек (креатинин, мочевина), отеками, протеинурией.

• Неврологические осложнения: периферическая нейропатия, миастения гравис, энцефалит, менингит. Эти осложнения встречаются реже, но могут быть достаточно серьезными.

• Кардиологические осложнения: миокардит, перикардит. Эти состояния могут проявляться болью в груди, одышкой, аритмиями и требуют немедленного медицинского вмешательства.

• Артралгии и миалгии.

• Офтальмологические проявления: увеит, конъюнктивит, сухость глаз.

В настоящее время отсутствуют конкретные прогностические факторы риска развития иммуноопосредованных побочных эффектов. Однако было показано, что результаты некоторых лабораторных исследований, включая абсолютное количество эозинофилов и относительное количество лимфоцитов, коррелируют с общей частотой возникновения иммуноопосредованных осложнений [23]. Также сообщалось о важности соотношения тромбоцитов к лимфоцитам для прогнозирования исходов у онкологических больных, получающих лечение ингибиторами ИКТ [24].

Раннее выявление ИНЯ имеет решающее значение для успешного лечения и предотвращения развития необратимых повреждений органов.

Роль генов HLA в развитии осложнений при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

Поскольку активация иммунной системы неизбежно ведет к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений, варьирующихся от легких дерматологических проявлений до жизнеугрожающих поражений органов, обусловленных гиперактивацией Т-лимфоцитов, которые атакуют как опухолевые, так и нормальные клетки организма, особый интерес представляют исследования, связывающие развитие ИНЯ с индивидуальными особенностями экспрессии главного комплекса гистосовместимости HLA у пациентов. Вариации генотипа HLA все чаще признаются значимыми факторами, связанными с организмом хозяина, которые модулируют ответ на ингибиторы ИКТ [25]. Разнообразие аллелей HLA определяет репертуар пептидов, которые могут быть представлены, напрямую влияя на широту и специфичность противоопухолевого Т-клеточного ответа. Специфические аллели HLA связывают с различными результатами терапии ингибиторами ИКТ. Например, исследования показали, что определенные генотипы HLA класса II, такие как *HLA-DRB4*, могут служить прогностическими биомаркерами выживаемости после иммунотерапии. У пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких наличие *HLA-DRB4* коррелирует с улучшением общей выживаемости (ОВ.) И, напротив, определенные типы HLA связаны с восприимчивостью к иммуноопосредованным нежелательным явлениям. Так,

аллель *HLA-DRB401* связан с повышенной вероятностью развития эндокринных ИНЯ у пациентов, получающих лечение ингибиторами ИКТ [26].

Другие исследователи показали связь аллелей HLA класса I, таких как *HLA-A02:01*, с эффективностью и токсичностью терапии ингибиторами ИКТ, однако результаты могут различаться в зависимости от типа рака и популяции обследуемых когорт [27].

Хотя результаты некоторых исследований предполагают потенциальную корреляцию между специфическими типами HLA (например, *HLA-B35, HLA-DRB1:11*) и частотой возникновения определенных ИНЯ, таких как иммуноопосредованный пневмонит, они требуют дальнейших крупномасштабных проспективных исследований для подтверждения этих ассоциаций и выяснения лежащих в их основе механизмов. Сложное взаимодействие между генотипом HLA, презентацией антигенов и иммунным ответом подчеркивает важность типирования HLA при разработке персонализированных стратегий терапии ингибиторами ИКТ, тем самым оптимизируя эффективность при минимизации токсичности.

Специфичность HLA-генотипа пациента может влиять на предрасположенность к тем или иным осложнениям, поскольку определенные типы HLA, как известно, связаны с аутоиммунными заболеваниями [28], поэтому типирование HLA может служить потенциальным инструментом скрининга для выявления пациентов с повышенным риском развития ИНЯ. Исследования показали, что носители определенных аллелей локусов HLA-A, HLA-B и HLA-DR могут иметь повышенный риск развития таких осложнений, как, например, аутоиммунный тиреоидит или воспалительные заболевания кишечника. Было выявлено, что аллели *HLA-DRB104:01* коррелировали с повышенным риском развития аутоиммунного гепатита у пациентов, получавших ингибиторы PD-1, в то время как *HLA-A02:01* ассоциировался как с более высокой эффективностью терапии, так и с повышенным риском кожных реакций [29]. Эти наблюдения подчеркивают, что индивидуальные различия в структуре молекул HLA могут влиять на то, какие пептиды (включая опухолевые или эндогенные) будут эффективно презентированы Т-клеткам, и, как следствие, на интенсивность и направленность иммунного ответа.

Несколько небольших исследований также продемонстрировали связь аллелей HLA с ИНЯ и исходами лечения пациентов при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета [30; 31]. В частности, аллель *HLA-A*03* был связан с уменьшением времени выживания без прогрессирования заболевания после иммунотерапии [32], тогда как исследование 113 пациентов с метастатической меланомой показало, что отсутствие супертипов *HLA-B62* и *HLA-B27* было связано с улучшением выживаемости при получении терапии анти-PD-1 [33].

Что касается побочных эффектов, то у пациентов с определенными аллелями HLA, получавших лечение антителами к CTLA-4 и анти-PD-1, наблюдалось усиление зуда, в то время как другие аллели были связаны со сниженной вероятностью иммуноопосредованных побочных эффектов. Вариабельность человеческих лейкоцитарных антигенов связана с побочными эффектами ингибиторов контрольных точек, что было показано как в ранних, так и более поздних работах [34; 35].

Группой американских исследователей был проведен ретроспективный метаанализ медицинских карт 515 пациентов с меланомой, прошедших терапию ингибиторами ИКТ, как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях, и имевших данные о типировании HLA. Этот анализ, с акцентом на кожные иммуноопосредованные нежелательные явления, охватывает период с 2003 по 2023 год. Учитывая важность PD-1 и CTLA-4 в подавлении аутореактивных Т-клеточных ответов, авторы предположили, что именно генетические факторы, связанные с аутоиммунитетом, могут быть связаны с иммуноопосредованными побочными эффектами у пациентов. Цель состояла в том, чтобы определить, подтверждаются ли сообщенные ранее ассоциации аллелей в более широком масштабе, и установить дополнительные положительные или отрицательные ассоциации [36]. Поскольку пациенты проходили лечение в различных клиниках и в разное время, используемые препараты также были различными (Таблица 1).

Таблица 1

Целевая направленность различных ингибиторов ИКТ [36]

Целевая направленность	**Название препарата**
CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte–associated protein 4)	Ипилимумаб (Ipilimumab) Тремелимумаб (Tremelimumab)
PD-1 (programmed cell death protein 1)	Ниволумаб (Nivolumab) Пембролизумаб (Pembrolizumab) Цемиплимаб (Cemiplimab) Достарлимаб (Dostarlimab)
PD-L1 (programmed death-ligand 1)	Атезолизумаб (Atezolizumab) Авелумаб (Avelumab) Дурвалумаб (Durvalumab)
LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3)	Релатлимаб (Relatlimab)

Оценивалась связь аллелей HLA именно с кожными ИНЯ при терапии ингибиторами ИКТ, поскольку предыдущие исследования продемонстрировали сильные ассоциации между аллелями HLA при кожных заболеваниях, таких как псориаз, атопический дерматит, витилиго и красный плоский лишай, а также ассоциации между аллелями HLA и лекарственно-индуцированными дерматозами [37–40]. Проведенный анализ показал, что аллель *HLA-B*51:01* был связан с более высоким риском развития кожных поражений. Это самое крупное исследование, связывающее аллель HLA с кожными осложнениями, вызванными ингибиторами ИКТ. Предыдущие исследования других авторов убедительно связывали этот аллель HLA с болезнью Бехчета и острой реакцией «трансплантат против хозяина» [41; 42].

Примечательно, что *HLA-B*51:01* также ассоциировался с кожными проявлениями, связанными с приемом лекарственных препаратов. В исследовании, проведенном с участием около 150 тайских пациентов, была выявлена связь с возникновением синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, и лекарственной реакции с эозинофилией и системным синдромом на фоне лечения фенитоином [43]. Аналогично, *HLA*B51:01* был связан с тяжелыми кожными побочными реакциями, вызванными фенитоином, в небольшом исследовании пациентов с эпилепсией из Южной Индии [44] и с кожными побочными реакциями, вызванными клиндамицином, у представителей китайской национальности хань [45].

С биологической точки зрения, аллели HLA играют фундаментальную роль в формировании репертуара Т-клеток. В тимусе развивающиеся тимоциты должны быть способны связывать собственные HLA с достаточно высокой аффинностью, чтобы подвергнуться положительной селекции и выжить, но одновременно и с приемлемо слабой, чтобы не быть признанными аутореактивными и не подвергнуться отрицательной селекции. Репертуар пептидов, которые могут связываться, варьирует в зависимости от различных аллелей HLA, при этом некоторые аллели HLA, как это установлено, имеют более высокую способность к связыванию пептидов, что позволяет отбирать более склонный к аутоиммунным заболеваниям репертуар Т-клеток. Чем больше аутореактивных клонов Т-клеток присутствует в преиммунном репертуаре, тем выше вероятность того, что у человека нарушится толерантность к Т-клеткам и в последующем разовьются аутоиммунные реакции.

Учитывая связь *HLA*B51:01* с кожными иммуноопосредованными побочными эффектами, возможно, что *HLA*B51:01* связывает пептиды, которые способствуют отбору репертуара Т-клеток, реагирующих преимущественно на ткани кожи. В дополнение к влиянию HLA на репертуар Т-клеток, вырабатывающихся у пациента, существуют также доказательства того, что некоторые лекарственные препараты могут напрямую взаимодействовать с молекулой HLA и Т-клеточным рецептором, вызывая Т-клеточные опосредованные реакции гиперчувствительности IV типа к лекарственным препаратам.

Хотя значительная токсичность наблюдалась как при применении анти-CTLA-4, так и ингибиторов анти-PD-1/PD-L1 в качестве монотерапии, однако значительно более высокая частота ИНЯ была зарегистрирована при использовании анти-CTLA-4 и анти-PD-1 в качестве комбинированной терапии [46]. Предпринимаются значительные усилия для определения того, перевешивает ли увеличение эффективности, наблюдаемое при комбинированной терапии, отрицательное воздействие токсичности. При использовании комбинированной терапии с помощью метаанализа установили, что в 88% случаев сообщалось о связанных с лечением нежелательных явлениях, включая слабость, диарею, зуд и сыпь. Такие нежелательные явления могут потребовать приостановки лечения, изменения дозировки или полного прекращения терапии. В частности, при комбинированной терапии приблизительно 20% пациентов прекратили лечение из-за связанных с лечением побочных эффектов [47].

Следует отметить, что система HLA является лишь одним, безусловно важным, компонентом общего иммунного профиля пациента, и имеет сложную корреляционную связь с аутоиммунным заболеванием и ответом на иммунотерапию. Например, хотя наличие определенных вариантов HLA увеличивает риск развития аутоиммунитета, эти варианты не гарантируют, что клинические проявления аутоиммунных реакций разовьются. Организм эволюционировал, чтобы иметь несколько недублирующих друг друга механизмов центральной и периферической толерантности для ограничения неадекватной активации адаптивного иммунного ответа на собственные ткани. Следовательно, дополнительные генетические биомаркеры, вероятно, могут быть использованы как изолированно, так и в комбинации с аллелями HLA для повышения прогностической способности в отношении того, будут ли пациенты более или менее восприимчивы к развитию ИНЯ в процессе лечения ИКТ при злокачественных новообразованиях. Генотипирование HLA у пациентов может быть ценным для прогнозирования риска ИНЯ у пациентов, начинающих терапию ингибиторами ИКТ.

Дальнейшее изучение взаимосвязи между HLA-фенотипом и спектром ИНЯ открывает перспективы для персонализации иммунотерапии. Возможно, в будущем станет реальностью прогнозирование риска развития конкретных осложнений на основе HLA-типирования пациента. Такой подход позволит проводить более тщательный мониторинг, превентивные мероприятия и, при необходимости, более активное купирование ИНЯ, тем самым повышая безопасность и эффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Сложное взаимодей-

ствие между генотипом HLA, презентацией антигенов и иммунным ответом подчеркивает важность типирования HLA при разработке персонализированных стратегий терапии ингибиторами ИКТ, тем самым оптимизируя эффективность при минимизации токсичности.

Заключение. Все больше данных подчеркивает критическую роль факторов, связанных с организмом хозяина, в модулировании эффективности ингибиторов ИКТ, включая исходную иммунную компетентность организма, влияние генотипа HLA, разнообразие репертуара Т-клеток, профили цитокинов и биомаркеры периферической крови. Также рассматривается влияние и эпигенетической регуляции на иммунные ответы. Исследуется роль микробиома кишечника и его метаболитов, а также влияние метаболического статуса, питания и образа жизни. Кроме того, обсуждаются эффекты сопутствующих лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний.

Метаболические факторы и факторы образа жизни, включая ожирение, липидный и глюкозный обмен, пищевой статус и физическая активность также взаимодействуют с иммунными функциями. Ожирение, например, парадоксальным образом связано как с усилением, так и с ослаблением реакции на ингибиторы ИКТ в различных ситуациях, отражая сложные иммунометаболические взаимодействия [48].

В совокупности эти наблюдения подчеркивают роль индивидуальных характеристик пациента в достижении эффективности ингибиторов ИКТ. Изучение различных факторов, связанных с организмом хозяина, сможет улучшить стратификацию пациентов и способствовать разработке персонализированных стратегий иммунотерапии [49].

Наблюдаемая гетерогенность в ответах пациентов на ингибиторы ИКТ подчеркивает необходимость в прогностических биомаркерах, которые могут способствовать выбору лечения и смягчать побочные эффекты. В эпоху персонализированной иммунотерапии все более важным становится исследование того, как генетические характеристики человека влияют на его ответ на фармакологические препараты.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy // Cell Res. – 2020 30, 660–669.
2. Ribas H. T-cell-reprogrammed cancer immunotherapy // New England Journal of Medicine. – 2016. – 374(14). – P. 1390-1392.
3. Allison J.P., Hodi F.S. Neoadjuvant immunotherapy –delaying or replacing surgery? // New England Journal of Medicine. – 2016. – 374(14). – P. 1387-1389.
4. Xu J., Mu S., Wang Y., Yu S. Recent advances in immunotherapy and its combination therapies for advanced melanoma: a review // Front. Oncol. – 2024. –14. – 1400193.
5. Cogdill A.P., Andrews M.C., Wargo J.A. Hallmarks of response to immune checkpoint blockade // Br. J. Cancer. – 2017. – 117. – P. 1–7.
6. Moreau P. How I treat myeloma with new agents // Blood. – 2017. – Vol. 130. – P. 1507–1513.
7. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed Death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure // J Clin Oncol. – 2016. – 34(31). – P. 3733-3739.
8. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2016 – 17(9). – P. 1283-94.
9. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю. и соавт. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы // Клиническая онкогематология. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 25-32.
10. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) // Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, № 2. – С. 4-26
11. Nastoupil L.J., Westin J.R., Neuberg D. et al. Integration of checkpoint inhibitors into the treatment of lymphoma // Blood. – 2020. – 135(11). – P. 799–812
12. Meng L., Wu H., Wu J. et al. Mechanisms of immune checkpoint inhibitors: insights into the regulation of circular RNAS involved in cancer hallmarks // Cell Death Dis. – 2024. – 15(3).
13. Shiravand Y., Khodadadi F., Kashani S.M. et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy // Curr. Oncol. – 2022. – 29. – P. 3044–3060
14. Liu J., Cai, Y., Liu J. et al. Immunotherapy resistance and therapeutic strategies in PD-L1 high expression non-small cell lung cancer // OncoTargets Ther. – 2025. – 18. – P. 953–966
15. Shields B.D., Mahmoud F., Taylor E.M. et al. Indicators of responsiveness to immune checkpoint inhibitors // Sci. Rep. – 2017. – 7. – P. 807
16. Smith J., Doe A., Brown C. Immune checkpoint inhibitors in oncology: mechanisms and clinical applications // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – 39(15). – P. 1650-1662.
17. Johnson R., Lee K. Understanding and managing immune-related adverse events of cancer immunotherapy // Nature Reviews Clinical

Oncology. – 2022. – 19(3). – P. 180-195.
18. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway // Nat Rev Immunol. – 2018. – 18(3). – P. 153-167.
19. Tattersall I., Scott Leventhal J. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: the role of the dermatologist // Yale J Biol Med. – 2020. – 93(1). – P. 123-132.
20. Pauken K.E., Dougan M., Rose N., et al. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities // Trends Immunol. – 2019. – 40(6). – P. 511-523.
21. Burke K., Grebinoski S., Sharpe A., Vignali D. Understanding adverse events of immunotherapy: a mechanistic perspective // The J. Exp Med. – 2021. – 218(1). – e20192179.
22. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T., et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis // BMC Med. – 2015. – 13(1). – P. 211.
23. Bai R., Chen N., Chen X. et al. Analysis of characteristics and predictive factors of immune checkpoint inhibitor-related adverse events // Cancer Biol Med. – 2021. – 18(4). – P. 1118-1133.
24. Wang M., Dong W., Chen J. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio for prognostication in immune checkpoint inhibitor-treated cancer patients: A meta-analysis of 13027 patients highlighting nivolumab-responsive renal cell carcinoma // Front. Immunol. – 2026. – 17. – 1732790.
25. Cesano A., Augustin R., Barrea L. et al. Advances in the understanding and therapeutic manipulation of cancer immune responsiveness: A Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) review // J. Immunother. Cancer. – 2025. – 13. – e008876.
26. Jiang C.Y., Zhao L., Green M.D. et al. Class II HLA-DRB4 is a predictive biomarker for survival following immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer // Sci. Rep. – 2024. – 14. – P. 345.
27. Manger I., Schmitt C., Berking C. et al. Association of HLA-A*02:01 type with efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma patients: A retrospective cohort study // BMC Cancer. – 2025. – 25. – P. 565.
28. HLA и болезни / Бубнова Л.Н., Глазанова Т.В., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е. – СПб: ООО «Типография “Победа”» 2025. – 116 с.
29. Kosmider K., Kozakiewicz A., Krawczyk P. et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors and Human Leukocyte Antigen system: a review // Immunotargets Ther. – 2025. – 19(14). – P. 1455-1478.
30. Akturk H.K., Couts K.L., Baschal E.E. et al. Analysis of human leukocyte antigen DR alleles, immune-related adverse events, and survival associated with immune checkpoint inhibitor use among patients with advanced malignant melanoma // JAMA Netw Open. – 2022. – 5(12). – e2246400.
31. Les I., Martínez M., Pérez-Francisco I. et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor immune-related adverse events // Cancers. – 2023. – 15(5). – P. 1629.
32. Naranbhai V., Viard M., Dean M. et al. HLA-A03 and response to immune checkpoint blockade in cancer: an epidemiological biomarker study // Lancet Oncol. – 2022. – 23(1). – P. 172-184.
33. Oliver O., Khattak M.A., Abed A. et al. Patient human leukocyte antigen (HLA) genotype may predict response to anti-programmed death receptor 1 (anti-PD1) in advanced melanoma // J Clin Orthod. – 2021. – 39(15_suppl). – e21512.
34. Hasan Ali O., Berner F., Bomze D. et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors // Eur J Cancer. – 2019. – 107. – P. 8-14.
35. Abel-Wahab N., Diab A., Yu R.K. et al. Genetic determinants of immune-related adverse events in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitors // Cancer Immunol Immunother. – 2021. – 70(7). – P. 1939-1949.
36. DiLeo M., Oglesby S., Leung C.H. et al. Retrospective analysis of cutaneous immune-related adverse events following checkpoint inhibitor therapy in melanoma patients reveals increased risk associated with the HLAB*51:01 allele // Cancer. – 2026. – e70262.
37. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I. et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene // Am J Hum Genet. – 2006. – 78(5). – P. 827-851.
38. Margolis D.J., Mitra N., Kim B. et al. Association of HLA-DRB1 genetic variants with the persistence of atopic dermatitis // Hum Immunol. – 2015. – 76(8). – P. 571-577.
39. Ghaffarnia R., Saffarian Z., Shahbazi M., Zamani M. Contribution of HLA class II genes, DRB401:01, DRB107:01, and DQB103:03:2 to clinical features of vitiligo disease in Iranian population // Mol Biol Rep. – 2022. – 49(1). – P. 171-178.
40. Wu R., Cheng Y., Zhu L. et al. Impact of HLA-B58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies // Oncotarget. – 2016. – 49. – P. 81870-81879.
41. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021 // Curr Opin Rheumatol. – 2022. – 34(1). – P. 4-9.
42. Mahmoudi M., Aslani S., Meguro A. et al. A comprehensive overview on the genetics of Behçet’s disease // Int Rev Immunol. – 2022. – 41(2). – P. 84-106.
43. Tassaneeyakul W., Prabmeechai N., Sukasem C. et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population // Pharmacogenet Genom. – 2016. – 26(5). – P. 225-234.
44. John S., Balakrishnan K., Sukasem C. et al. Association of HLA-B51:01, HLA-B505:01, CYP2C93, and phenytoin-induced cutaneous adverse drug reactions in the South Indian Tamil population // J Personalized Med. – 2021. – 11(8). – P. 737.
45. Yang Y., Chen S., Yang F. et al., HLA–B51:01 is strongly associated with clindamycin–related cutaneous adverse drug reactions // Pharmacogenomics J. – 2017. – 17(6). – P. 501.
46. Wu Y., Shi H., Jiang M. et al. The clinical value of combination of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of efficacy and safety // Int J Cancer. – 2017. – 141(12). – P. 2562-2570.
47. Gu L., Khadaroo P.A., Su H. et al. The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): a systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. – 2019. – 19(1). – P. 559.
48. Gunjur A., Manrique-Rincon A.J., Klein O. et al. “Know thyself”—Host factors influencing cancer response to immune checkpoint inhibitors // J. Pathol. – 2022. – 257. – P. 513–525.
49. Awada A., Charbel N., Faraj S. et al. Host determinants of immune checkpoint inhibitor efficacy: immune, genetic, metabolic, and lifestyle factors // Int J Mol Sci. – 2026. – 27(10). – P. 4178.

Абдуллаева Н.К., Бабаджанова Ш.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ГЛИАДИН-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С B_{12}-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Резюме. Нарушение кишечного всасывания является одной из причин дефицита витамина B_{12}. Реактивность к глиадину может сопровождаться сочетанными нутритивными нарушениями, однако её клинико-биохимическое значение при B_{12}-дефицитной анемии изучено недостаточно. Цель исследования – оценить биохимический профиль в зависимости от результата определения антител к глиадину в объединённой выборке пациентов с B_{12}-дефицитной анемией и участников контрольной группы. Материал и методы. Проанализировано 76 человек: 43 пациента и 33 участника из группы контроля. Глиадин-отрицательную категорию составили 16 пациентов и 24 участника из группы контроля, положительную – 27 и 9 соответственно. Количественные показатели представлены как M ± SD. Использовали t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Порог значимости – $p < 0,05$. Результаты. В глиадин-положительной категории среднее значение общего белка было ниже на 6,7% (67,62 ± 8,53 против 72,44 ± 4,58; p = 0,017), B_{12} – на 38,1% (217,71 ± 195,11 против 351,99 ± 240,61; p = 0,028), фолиевой кислоты – на 24,5% (8,45 ± 4,13 против 11,19 ± 4,05; p = 0,022). Среднее значение АСТ было выше в 2,43 раза (78,12 ± 87,77 против 32,15 ± 28,84; p = 0,021), общего билирубина – в 2,85 раза (49,91 ± 49,61 против 17,51 ± 11,54; p = 0,003), непрямого билирубина – в 4,46 раза (51,07 ± 72,05 против 11,45 ± 5,61; p = 0,022). Различия по железу, ферритину, АЛТ и прямому билирубину статистически незначимы. Заключение. Глиадин-положительность сочеталась с более низкими значениями B_{12}, фолиевой кислоты и общего белка и более высокими значениями АСТ и билирубина. Неравномерное распределение пациентов и лиц группы контроля ограничивает вывод о самостоятельном влиянии глиадин-реактивности.

Ключевые слова: витамин B_{12}; мегалобластная анемия; глиадин; фолиевая кислота; билирубин; биохимический профиль.

Abdullaeva N.K., Babadzhanova Sh.A.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

BIOCHEMICAL PROFILE OF GLIADIN-POSITIVE PATIENTS WITH VITAMIN B_{12}-DEFICIENCY ANEMIA

Abstract. Intestinal malabsorption can cause vitamin B_{12} deficiency. Gliadin reactivity may accompany combined nutritional abnormalities, but its biochemical significance in vitamin B_{12} deficiency anemia remains unclear. Objective: to evaluate biochemical profiles by Gliadin status in a pooled sample of patients with vitamin B_{12} deficiency anemia and controls. Materials and methods. We analyzed 76 participants (43 patients and 33 controls). The Gliadin-negative category included 16 patients and 24 controls; the positive category included 27 and 9, respectively. Variables were expressed as mean ± SD and compared using Student's t-test; distribution by clinical or control status was assessed using Pearson's chi-square test. $p < 0.05$ was considered significant. Results. Compared with the Gliadin-negative category, Gliadin-positive participants had 6.7% lower mean total protein (67.62 ± 8.53 vs. 72.44 ± 4.58; p = 0.017), 38.1% lower vitamin B_{12} (217.71 ± 195.11 vs. 351.99 ± 240.61; p = 0.028), and 24.5% lower folic acid (8.45 ± 4.13 vs. 11.19 ± 4.05; p = 0.022). Mean AST was 2.43-fold higher (78.12 ± 87.77 vs. 32.15 ± 28.84; p = 0.021), total bilirubin 2.85-fold higher (49.91 ± 49.61 vs. 17.51 ± 11.54; p = 0.003), and indirect bilirubin 4.46-fold higher (51.07 ± 72.05 vs. 11.45 ± 5.61; p = 0.022). Differences in iron, ferritin, ALT, and direct bilirubin were nonsignificant. Conclusion. Gliadin positivity was associated with lower vitamin B_{12}, folic acid, and total protein and higher AST and bilirubin. Unequal patient–control distribution limits conclusions regarding an independent effect of Gliadin reactivity.

Keywords: vitamin B_{12}; megaloblastic anemia; gliadin; folic acid; bilirubin; biochemical profile.

Введение

Дефицит витамина B_{12} нарушает синтез ДНК в быстро делящихся клетках костного мозга и приводит к мегалобластному кроветворению. Неэффективный эритропоэз при выраженном дефиците B_{12} может сопровождаться изменением биохимических показателей, включая повышение билирубина [1; 2]. Поэтому лабораторный профиль B_{12}-дефицитной анемии отражает не только обеспеченность витамином, но и метаболические последствия нарушенного кроветворения. Глютен-чувствительная энтеропатия может сопровождаться гематологическими и нутритивными нарушениями. У пациентов описаны дефициты железа, фолата и витамина B_{12}, которые могут сочетаться и изменять лабораторную картину анемии [3-6]. Вместе с тем положительный результат определения антител к глиадину сам по себе не равнозначен диагнозу целиакии и требует осторожной интерпретации в составе стандартного диагностического алгоритма [7; 8].

В приложенной статистической обработке сравне-

ния биохимических показателей по результату определения антител к глиадину выполнены не отдельно среди пациентов, а в объединённой выборке пациентов и контрольной группы. Поэтому задача настоящей работы сформулирована в соответствии с фактическим дизайном статистического анализа.

Цель исследования – оценить биохимический профиль в зависимости от результата определения антител к глиадину в объединённой выборке пациентов с B_{12}-дефицитной анемией и лиц контрольной группы.

Материал и методы

Дизайн и аналитическая выборка

Проведено наблюдательное сравнительное исследование. Работа выполнена на клинических базах Ташкентского государственного медицинского университета и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В анализ зависимости биохимических показателей от результата определения антител к глиадину вошли следующие участники: 33 лица группы контроля и 43 пациента, всего 76 человек в возрасте от 18 до 90 лет.

В контрольной группе отрицательный результат теста на антитела к глиадину зарегистрирован у 24 (72,7%), положительный – у 9 (27,3%) участников. Среди пациентов отрицательный результат был у 16 (37,2%), положительный – у 27 (62,8%). Таким образом, объединённая глиадин-отрицательная категория включала 40 человек, а положительная – 36 человек

Лабораторные показатели

Анализировали содержание сывороточного железа (мкмоль/л), ферритина (нг/мл), общего белка (г/л), витамина B_{12} (пг/мл), фолиевой кислоты (нг/мл), активность АЛТ и АСТ (Ед/л), а также концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина (мкмоль/л).

Иммуноблоттинг. IgA и IgG-антитела к глиадину, neo-tTG, ASCA, PCA и внутреннему фактору определяли набором AESKUBLOTS® Gastro Pro (кат. № 4005RUO; AESKU Diagnostics GmbH, Германия) согласно инструкции изготовителя. Интенсивность антигенных полос визуально сопоставляли с линией cut-off. Результат анализа был представлен двумя категориями: отрицательный и положительный.

Статистические критерии

Статистический анализ выполнен в программе StatTech v. 4.15.0. Количественные показатели, распределение которых в отчёте отнесено к нормальному, представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD). Две независимые категории теста на антитела к глиадину по каждому биохимическому показателю сравнивали t-критерием Стьюдента. Распределение отрицательного и положительного результата на антитела к глиадину между контрольной группой и пациентами сравнивали критерием χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В анализируемом биохимическом фрагменте отчёта не использовались критерий Манна-Уитни, t-критерий Уэлча.

Этические аспекты

Протокол исходного исследования одобрен локальным этическим комитетом Ташкентского Медицинского Государственного Университета (протокол № 39 от 26.06.2026). Все участники подписали информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

Положительный результат анализа на антитела к глиадину выявлен у 27 из 43 пациентов с B_{12}-дефицитной анемией (62,8%) и у 9 из 33 участников контрольной группы (27,3%) (таблица 1). Таким образом, доля глиадин-положительных результатов среди пациентов была на 35,5 процентного пункта выше и в 2,30 раза превышала соответствующий показатель контрольной группы. Распределение результатов определения антител к глиадину статистически значимо зависело от принадлежности к клинической или контрольной группе ($\chi^2 = 9,448$; df = 1; p = 0,002).

Таблица 1

Распределение результата определения антител к глиадину по группам

Результат определения антител к глиадину	Контрольная группа, n (%)	Пациенты, n (%)	χ^2; df; p
Отрицательный	24 (72,7)	16 (37,2)	9,448; 1; 0,002
Положительный	9 (27,3)	27 (62,8)	9,448; 1; 0,002

***Примечание**. Критерий χ^2 Пирсона: $\chi^2 = 9,448$; df = 1; p = 0,002.*

В глиадин-положительной категории среднее значение общего белка было ниже на 4,82, или на 6,7%, по сравнению с глиадин -отрицательной категорией (67,62 ± 8,53 против 72,44 ± 4,58; p = 0,017). Средний уровень витамина B_{12} был ниже на 134,28, или на 38,1% (217,71 ± 195,11 против 351,99 ± 240,61; p = 0,028), а фолиевой кислоты — на 2,74, или на 24,5% (8,45 ± 4,13 против 11,19 ± 4,05; p = 0,022) (Рисунок 1, таблица 2). Среднее значение железа в глиадин -положительной категории было выше на 14,2%, а ферритина – на 91,1%, или в 1,91 раза. Однако различия по железу и ферритину не достигли статистической значимости (p = 0,438 и p = 0,074 соответственно).

Таблица 2

Показатели нутритивного обмена и общего белка в зависимости от результата определения антител к глиадину (M ± SD)

Показатель	Глиадин-отрицательный	Глиадин-положительный	p
Железо (мкмоль/л)	19,94 ± 7,15	22,78 ± 14,75	0,438
Ферритин (нг/мл)	153,67 ± 188,66	293,60 ± 329,86	0,074
Общий белок (г/л)	72,44 ± 4,58	67,62 ± 8,53	0,017
B_{12} (пг/мл)	351,99 ± 240,61	217,71 ± 195,11	0,028
Фолиевая кислота (нг/мл)	11,19 ± 4,05	8,45 ± 4,13	0,022

***Примечание**. Порог значимости p < 0,05.*

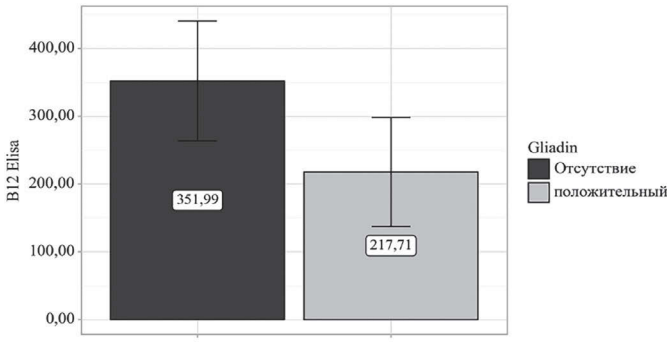


***Рисунок 1.** Сравнение значений витамина B_{12} в глиадин-отрицательной и глиадин-положительной категориях.*

В глиадин-положительной категории среднее значение АСТ было выше на 45,97, что соответствует увеличению на 143,0%, или в 2,43 раза, по сравнению с глиадин-отрицательной категорией (78,12 ± 87,77 против 32,15 ± 28,84; p = 0,021). Среднее значение общего билирубина было выше на 32,40 – на 185,0%, или в 2,85 раза (49,91 ± 49,61 против 17,51 ± 11,54; p = 0,003) (Рисунок 2). Наиболее выраженное различие установлено для непрямого билирубина: его среднее значение было выше на 39,62 – на 346,0%, или в 4,46 раза (51,07 ± 72,05 против 11,45 ± 5,61; p = 0,022). Средние значения АЛТ и прямого билирубина в глиадин-положительной категории были численно выше на 64,1% и 63,6% соответственно, однако эти различия не были статистически значимыми (p = 0,184 и p = 0,519) (таблица 3).

Таблица 3

Показатели ферментов и билирубина в зависимости от результата определения антител к глиадину (M ± SD)

Показатель	Глиадин-отрицательный	Глиадин-положительный M ± SD	p
АЛТ (Ед/л)	26,35 ± 11,44	43,24 ± 60,06	0,184
АСТ (Ед/л)	32,15 ± 28,84	78,12 ± 87,77	0,021
Билирубин общий (мкмоль/л)	17,51 ± 11,54	49,91 ± 49,61	0,003
Билирубин прямой(мкмоль/л)	10,73 ± 28,97	17,55 ± 31,85	0,519
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	11,45 ± 5,61	51,07 ± 72,05	0,022

***Примечание**. Порог значимости p < 0,05.*

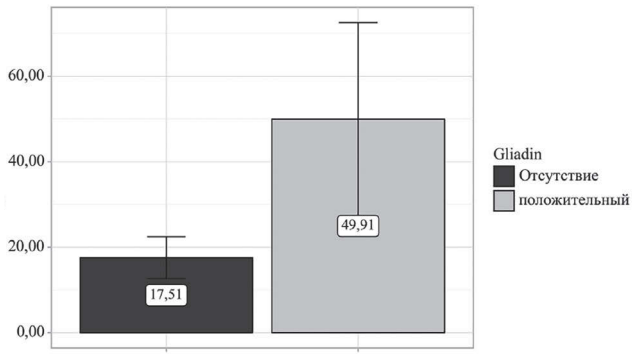


***Рисунок 2.** Сравнение значений общего билирубина в глиадин-отрицательной и глиадин-положительной категориях.*

Обсуждение. В объединённой клинико-контрольной выборке положительный результат определения антител к глиадину сочетался с двумя группами биохимических различий. Первая включала более низкие средние значения B12, фолиевой кислоты и общего белка. Вторая характеризовалась более высокими значениями АСТ, общего и непрямого билирубина. По железу, ферритину, АЛТ и прямому билирубину статистически значимых различий не установлено.

Снижение B_{12} и фолиевой кислоты в глиадин-положительной категории согласуется с нутритивным направлением выявленного профиля. Глютен-чувствительная энтеропатия может сопровождаться дефицитом фолата, железа и B_{12} [3-6]. Однако полученные данные не позволяют связать эти изменения непосредственно с мальабсорбцией: в анализе не представлены

сведения о рационе, предшествующей заместительной терапии, морфологии слизистой оболочки и стандартной серологии целиакии. Снижение общего белка также неспецифично и может зависеть от питания, воспаления, функции печени и других состояний.

Повышение общего и непрямого билирубина при более высоком уровне АСТ может быть совместимо с более выраженными метаболическими последствиями неэффективного эритропоэза при мегалобластной анемии [1; 2]. Одновременно отсутствие значимого различия по АЛТ и прямому билирубину не подтверждает выраженный холестатический или цитолитический профиль. Такая интерпретация остаётся гипотезой, поскольку в представленном анализе нет систематически оценённых показателей ЛДГ, гаптоглобина, ретикулоцитов и других параметров, необходимых для разграничения неэффективного эритропоэза, периферического гемолиза и патологии печени.

Ключевое ограничение связано с составом выборки. Положительный результат определения антител к глиадину был зарегистрирован у 62,8% пациентов и у 27,3% участников контрольной группы; различие статистически значимо (χ^2 = 9,448; p = 0,002). Следовательно, глиадин-положительная категория была обогащена пациентами, а отрицательная – контрольными лицами. Часть биохимических различий может объясняться самой принадлежностью к клинической группе, а не независимой ассоциацией с глиадином. Именно поэтому представленные значения нельзя интерпретировать как сравнение 27 глиадин-положительных и 16 глиадин-отрицательных пациентов.

Второе ограничение – неодинаковая полнота данных. В зависимости от показателя суммарное число доступных наблюдений составляло от 34 для прямого билирубина до 56 для B_{12}. Особенно широкие стандартные отклонения отмечены для ферритина, АСТ и билирубиновых фракций, что указывает на выраженную вариабельность значений и требует осторожности при оценке средних. Отрицательные нижние границы 95% ДИ для прямого билирубина являются математическим результатом использованного параметрического расчёта и не имеют физиологического смысла как возможная концентрация.

Серологическая реактивность к глиадину не является самостоятельным подтверждением целиакии. Диагностическая ценность зависит от антигенной формы, изотипа антител и сочетания с другими исследованиями [7; 8]. Поэтому выявленный биохимический профиль может служить основанием для дальнейшего целевого обследования, но не для постановки диагноза или назначения безглютеновой диеты без стандартной верификации.

Для проверки специфичности результатов необходим отдельный анализ, предварительно отфильтрованный только по пациентам с B_{12}-дефицитной анемией. Оптимально представить те же показатели для 16 глиадин-отрицательных и 27 глиадин-положительных пациентов и затем оценить устойчивость ассоциаций с учётом клинически значимых факторов. До получения такой обработки настоящая работа корректно описывает только объединённую выборку пациентов и контроля.

Заключение. По данным проведенного исследования, в объединённой выборке пациентов с B_{12}-дефицитной анемией и лиц контрольной группы глиадин-положительность ассоциировалась с более низкими средними значениями общего белка, B_{12} ELISA и фолиевой кислоты и с более высокими значениями АСТ, общего и непрямого билирубина. Различия по железу, ферритину, АЛТ и прямому билирубину статистически значимыми не были. Выраженная связь глиадина с принадлежностью к клинической или контрольной группе ограничивает интерпретацию: результаты не доказывают самостоятельный эффект глиадин-реактивности и не заменяют отдельный анализ только пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках проекта «Разработка критериев ранней диагностики мегалобластной анемии на основе иммунологических и генетических маркеров» государственной программы «Академическая мобильность» (постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 19.04.2021 № 222).

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Представление материалов исследования: Н.К. Абдуллаева.

Анализ и интерпретация результатов: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Green R., Allen L.H., Bjørke–Monsen A.L. et al. Vitamin B12 deficiency // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – Vol. 3. – P. 17040.
2. Aslinia F., Mazza J.J., Yale S.H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis // Clin. Med. Res. – 2006. – Vol. 4, No. 3. – P. 236–241.
3. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, No. 3. – P. 745–750.
4. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, No. 4. – P. 425–427.
5. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease // Blood. – 2007. – Vol. 109, No. 2. – P. 412–421.
6. Kreutz J.M., Adriaanse M.P.M., van der Ploeg E.M.C., Vreugdenhil A.C.E. Nutrient deficiencies in adults and children with treated and untreated celiac disease // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, No. 2. – P. 500.
7. Rashtak S., Ettore M.W., Homburger H.A., Murray J.A. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6, No. 4. – P. 426–432.
8. Rubio–Tapia A., Hill I.D., Semrad C. et al. American College of Gastroenterology guidelines update: diagnosis and management of celiac disease // Am. J. Gastroenterol. – 2023. – Vol. 118, No. 1. – P. 59–76.

Гришина Г.В. [1], Ласточкина Д.В. [1], Абрамовский С.В. [1], Касьянов А.Д. [1], Голованова И.С. [1], Бессмельцев С.С. [1,2]

[1]ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
[2]ФГБОУ высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской федерации

ИЗУЧЕНИЕ СТАТУСА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Резюме. Статья посвящена данным, касающимся изучения активации тромбоцитов и образованию микрочастиц для оптимизации эффективности гемотрансфузий. Описаны возможности новых аспектов в биологии тромбоцитов, которые позволяют установить взаимосвязи активации тромбоцитов со способностью тромбоцитов к эффективной циркуляции после трансфузии. Предпринимаются попытки установить корреляционные связи между изменениями в тромбоцитах и их посттрансфузионной жизнеспособностью. Рациональный подход к переливанию концентрата тромбоцитов, с учетом степени активации тромбоцитов, приведет к улучшению клинической эффективности, определяемой приростом числа тромбоцитов после трансфузии, устойчивым гемостазом и снижением риска развития посттрансфузионных реакций у реципиентов.

Ключевые слова: тромбоциты, трансфузия тромбоцитов, гемостаз, микрочастицы.

Grishina G.V. [1], Lastochkina D.V. [1], Abramovsky S.V.[1], Kasyanov A.D[1]., Golovanova I.S. [1], Bessmeltsev S.S. [1,2]

[1]Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

STUDY OF PLATELET ACTIVATION STATUS TO OPTIMIZE USE

Abstract. This article explores data on platelet activation and microparticle formation for optimizing transfusion efficiency. New aspects of platelet biology are described, allowing researchers to establish relationships between platelet activation and their ability to circulate effectively after transfusion. Researchers are attempting to establish correlations between changes in platelets and their post-transfusion viability. A rational approach to platelet concentrates transfusion, taking into account the degree of platelet activation, will lead to improved clinical efficacy, as measured by post-transfusion platelet count increases, stable hemostasis, and a reduced risk of post-transfusion reactions in recipients.

Keywords: platelets, platelet transfusion, hemostasis, microparticles.

Введение. В последние годы в Российской Федерации наблюдается устойчивый рост потребности в использовании концентрата тромбоцитов (КТ) в связи с совершенствованием и интенсификацией лечебных программ с применением КТ во многих областях медицины [1-3]. Особое место в трансфузиологии занимает переливание КТ, которое критически важно при ведении пациентов с травмами, массивными кровотечениями и является одним из самых востребованных компонентов донорской крови. Трансфузия КТ также стала обязательным условием в случае развития геморрагического синдрома у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, апластической анемией и при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, благодаря чему стали возможны курсы интенсивной химиотерапии, а также сложные полостные операции.

В последние десятилетие интенсивно разрабатываются технологии заготовки, переработки, хранения и применения КТ, для которых необходимы новые способы оценки качества и безопасности компонентов крови, отвечающие современным стандартам [4-7]. Однако от 10% до 30% всех переливаний тромбоцитов клинически неэффективны, что подтверждается низким (менее 5%) показателем скорректированного прироста количества тромбоцитов (СПТ24). На сегодняшний день ни один функциональный тест не является абсолютно надежным для прогнозирования жизнеспособности тромбоцитов in vivo после переливания. Качество концентрата тромбоцитов имеет важное значение для восстановления гемостаза in vivo у пациентов, страдающих нарушениями свертываемости крови, и у онкологических больных после химиотерапии. Требования к качеству тромбоцитов, предназначенных для предотвращения кровотечения, остановки кровотечения или ускорения заживления ран, потенциально сильно различаются.

Предполагается, что большинство доноров сдают жизнеспособные тромбоциты и что жизнеспособность теряется из-за изменений во время хранения (storage lesion); при этом вариабельность

доноров не считается основным способствующим этому фактором [8; 9]. Из этого следует, что пациентам, нуждающимся в жизнеспособных тромбоцитах, которые остаются в кровообращении в течение длительного времени, необходимо переливать компоненты с минимальным сроком хранения. Такие параметры, как экспрессия CD62, реакция на АДФ или гипотонический шок, измеряются, потому что существует физиологическое обоснование изменений этих показателей, которые происходят как с активацией, так и во время хранения тромбоцитов. Показано, что высвобождение микрочастиц тромбоцитами следует за активацией и увеличивается по мере старения тромбоцитарных компонентов [10]. Таким образом, качество тромбоцитов оценивается с точки зрения производства и регулируется для обеспечения последовательности и стабильности производственного процесса [11; 12].

При увеличении срока хранения наблюдаются дополнительные изменения, которые становятся более важными, поскольку тромбоциты, протестированные на бактериальную контаминацию или патогенредуцированные, могут храниться в течение 7 дней. Некоторые чувствительные маркеры начинают давать сбой при выраженных последствиях в результате хранения. Однако корреляция между различными тестами in vitro усиливается при включении данных, выходящих за пределы сильно варьирующегося диапазона нормы. Поэтому неудивительно, что эти показатели часто являются неточными предикторами клинического исхода [13] и что исследования не всегда выявляют высокую корреляцию между параметрами in vitro и исходом in vivo [14; 15].

В качестве перспективного маркера оценки функциональной и гемостатической активности, сохранности клеток крови может рассматриваться определение концентрации микрочастиц [15]. Среди всех циркулирующих в крови микрочастиц тромбоцитарные микрочастицы (ТМЧ) являются наиболее многочисленными. Отметим, что ТМЧ могут оказывать как патофизиологическое негативное влияние при взаимодействии с сосудистой системой, так и дополнять, если не усиливать, функции тромбоцитов в гемостазе, тромбозе, онкологическом процессе и воспалении [15; 16].

Исходный статус активации тромбоцитов у донора напрямую влияет на формирование пула тромбоцитарных микрочастиц в конечном компоненте. Содержание микрочастиц в образцах тромбоцитов, отражающее гетерогенность тромбоцитов, может соответствовать универсальной характеристике качества для производства, хранения, оценки жизнеспособности и функции тромбоцитов. Существует острая необходимость в применении надежных методов контроля функциональной активности тромбоцитов для обеспечения безопасной и эффективной гемотрансфузионной терапии. Особенности протокола процедуры афереза или тип используемого клеточного сепаратора могут существенно влиять на степень высвобождения микрочастиц во время заготовки, дополнительной обработки или хранения [16]. Учитывая различные показания и клиническую значимость трансфузий КТ, возникает необходимость в оценке степени активации тромбоцитов по содержанию ТМЧ.

Из-за сниженной жизнеспособности предварительно активированные тромбоциты не рекомендуются для длительного хранения или профилактических трансфузий у онкологических больных [17]. Напротив, считается, что предварительно активированные тромбоциты, обладающие повышенной гемостатической активностью, эффективны для остановки острого кровотечения, что особенно важно для пациентов хирургического профиля [18]. Разработка рационального персонализированного подхода к переливанию концентрата тромбоцитов с учетом степени их активации по содержанию ТМЧ является перспективной стратегией в области повышения эффективности и безопасности трансфузиологической помощи.

Цель исследования. Оценить эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов с высоким статусом активации (по содержанию микрочастиц) пациентам хирургического профиля с выраженной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В ходе исследования оценивалась эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ), заготовленных методом афереза у кадровых доноров согласно установленным требованиям, пациентам хирургического профиля. Отбор и медицинское обследование доноров осуществляются в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 года № 1166н. Перед обследованием все доноры подписывали добровольное информированное согласие.

Анализ лабораторных параметров включал несколько ключевых этапов: забор крови у донора; подготовка образца концентрата тромбоцитов; детекция микрочастиц и измерение лабораторных параметров у донора и реципиента; анализ данных.

Для лабораторного анализа соблюдались требования стандартизации и метрологии, применяли сертифицированное оборудование и реагенты. Для определения количества тромбоцитов и их среднего объема использовали автоматический гематологический анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Количество тромбоцитарных микрочастиц в КТ определяли по разработанной ранее методике с использованием цитофлуориметра CytoFLEX (Beckman Coulter) путем бокового рассеяния излучения фиолетового лазера. Пробы анализировались в течение 30 мин после окрашивания.

Анализировался объем дозы КТ для переливания (мл) и число перелитых тромбоцитов (10^9/л). Для аферезного концентрата тромбоцитов нормативным показателем является содержание тромбоцитов в дозе не менее 200×109. Трансфузию проводят по показаниям при снижении уровня тромбоцитов ниже $20×10^9$/л. Тромбоцитопения (менее $20×10^9$/л) обусловливает необходимость трансфузии КТ с целью профилактики или купирования геморрагического синдрома. Для предупреждения спонтанных кровотечений и при необходимости выполнения инвазивных манипуляций трансфузия проводится при содержании тромбоцитов менее $50×10^9$/л. [2–5].

Характеристика группы реципиентов. В исследуемую выборку включено 22 пациента хирургического профиля, из них 9 мужчин и 13 женщин. Возраст обследуемых варьировался от 47 до 96 лет, медиана составила 76 лет. Структура нозологий включала 8 пациентов с инвазивными вмешательствами, 3 с кровотечениями различной этиологии, по 1 пациенту хирургические больные с сопутствующими патологиями – пневмония и рожистое воспаление, 9 пациентов с сепсисом.

Трансфузию считали эффективной, если АПТ составлял ≥ $10×10^9$/л, а СПТ через 24 часа ≥ 4,5. Дополнительно после трансфузии оценивали абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ = Тромбоциты после – Тромбоциты до, 10^9/л) и скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ24).

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы анализа: информационно-аналитические (литературные источники), лабораторные (показатели тромбограммы, содержание тромбоцитарных микрочастиц, показатели коагулограммы), расчетные (результаты исследования представлены в виде среднего значения (M), медианы (Me), первого и третьего квартиля (Q1 – Q3); для оценки различий между двумя зависимыми группами использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимые различия определялись при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка качества лабораторных параметров КТ у 22 кадровых доноров (медиана возраста 35 лет, 95% – мужчины), которые совершили донацию тромбоцитов посредством автоматического афереза. Донорский стаж, выражающийся в количестве донаций тромбоцитов, в среднем был на уровне 4,5 (2-22). Объем заготавливаемой дозы КТ варьировал от 160 до 400 мл, медианное значение – 320 мл, средний объем тромбоцита – 7,9 фл. Результаты исследуемых параметров (с включением активации по содержанию микрочастиц) представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения исследуемых лабораторных параметров в образцах концентрата тромбоцитов

Параметр	M	Min	Max
Тромбоциты, 10^9/л	3606	3275	4178
Тромбоциты в дозе, 10^9/ед	1154	1048	1337
Средний объем тромбоцита, фл	7,9	7,4	8,5
ТМЧ (абс)	32834	21199	49089

Переливание тромбоцитов осуществлялось при наличии выраженной тромбоцитопении (таблица 2). Единичные случаи гематом и желудочно-кишечного кровотечения были успешно купированы.

Оценивали лабораторные показатели до трансфузии КТ и на следующий день после. В перечень исследуемых параметров включено: число тромбоцитов; показатели коагулограммы: фибриноген, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), МНО (международное нормализованное отношение), D-димер; показатели тромбоэластографии (R – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда, G – показатель упругости сгустка); расчет скорректированного прироста тромбоцитов (СПТ24). Результаты проведенного лабораторного обследования представлены в таблице 3.

Таблица 2

Характеристики реципиентов по полу

Параметр	Мужчины	Женщины
Количество, абс. (%)	8 (36,4%)	12 (54,6%)
Возраст, лет (Me, Min-Max)	80 (43-96)	76 (47-90)
Число тромбоцитов, тыс/мкл (Me, Min-Max)	39 (9-56)	34 (4-59)
Объем трансфузии, мл (M), (Min-Max)	307,5 (160,0-400,0)	313,3 (160,0-400,0)
Объем трансфузии, 10^{11} (M), (Min-Max)	2,6 (2,0-3,0)	2,5 (2,4-3,0)

Таблица 3

Лабораторные показатели до и после трансфузии (Me (Q1-Q3))

Показатель	До трансфузии	После трансфузии	p
Тромбоциты, 10^9/л	34 (20-51)	50 (40-70)	0,001
Фибриноген, г/л	4,1 (2,3-5,3)	3,1 (2,5-5,0)	0,691
АЧТВ, сек	1,07 (0,98-1,62)	0,99 (0,81-1,21)	0,064
МНО	1,17 (1,03-1,39)	1,28 (1,21-1,50)	0,035
D-димер, нг/мл	900,0 (728,0-3138,0)	1120,0 (679,0 -3256,0)	0,91

Отдельно выделенные параметры были проанализированы в группе пациентов с сепсисом (таблица 4).

Таблица 4

Лабораторные параметры до и после трансфузии у пациентов с сепсисом

Параметр	До трансфузии	После трансфузии	p
Тромбоциты, 10^9/л	20 (7,75-43,25)	44,5 (37,5-65,0)	0,028
Фибриноген, г/л	2,9 (1,5-4,9)	2,6 (0,6-4,6)	0,075
АЧТВ, сек	1,50 (1,13-2,33)	1,05 (0,99-1,45)	0,279
МНО	1,29 (1,03-1,85)	1,37 (1,17-1,62)	0,345
D-димер, нг/мл	3461,5 (1011,75-8638,0)	2805,0 (1009,75-6675,75)	0,753

Оценка эффективности трансфузий

Отдельно стоит выделить два клинических наблюдения, демонстрирующих динамику СПТ с различными уровнями микрочастиц. В первом наблюдении с тромбоцитопенией 8 тыс/мкл совершена трансфузия концентрата тромбоцитов в объеме 160 мл (2,4 х 10^{11} клеток). СПТ через 24 часа составлял 7,5, при этом содержание микрочастиц в исходном компоненте было 28216 (абс). В сравнение во втором наблюдении пациенту с уровнем тромбоцитов 15 тыс/мкл выполнено переливание КТ в аналогичном объеме – 160 мл (2,4 х 10^{11} клеток). В данном случае СПТ24 составлял 9, и концентрация микрочастиц существенно превышала значение в первом наблюдении – 49089 (абс). Более того, при оценке динамики параметров ТЭГ было выявлена тенденция к более выраженному сокращению времени образования сгустка во втором клиническом случае. В образцах с высоким содержанием микрочастиц наблюдалось более быстрое образование сгустка, что говорит о роли тромбоцитарных микрочастиц в прокоагулянтной активности.

По результатам исследования выявлено, что в среднем (n=20) скорректированный прирост тромбоцитов через 24 часа после трансфузии составлял 17,9, что соответствует референтному значению эффективности переливания КТ (более 4,5). При этом содержание микрочастиц в концентрате тромбоцитов было на уровне 32834 (абс). В дополнение при оценке эффективности трансфузии КТ проводилась тромбоэластография пациентам хирургического профиля до и после переливания (таблица 5).

Было показано, что время образования сгустка (показатель R) сократилось с 7,6 сек до 5,7 сек; максимальная амплитуда (показатель MA) увеличилась с 41,8% до 53,2%; а значение упругости сгустка (показатель G) выросло с 4,4 дин/сек до 6,4 дин/сек. Полученные результаты, несмотря на отсутствие статистической значимости, демонстрируют тенденцию к увеличению прокоагулянтного потенциала. При этом наиболее выраженная динамика максимальной амплитуды выявлена в образцах с более высоким содержанием микрочастиц (в крови донора).

Таблица 5

Динамика показателей коагулограммы у пациентов хирургического профиля

Показатели тромбоэластограммы	До трансфузии		После трансфузии	
	M	Min-Max	M	Min-Max
R, сек	7,6	5,9-9,1	5,7	5,7-5,8
MA, %	41,8	19,3-41,9	53,2	41,4-65,1
G, дин/сек	4,4	1,2-7,9	6,4	3,5-9,3

Заключение. Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что необходимо учитывать степень активации тромбоцитов, количество микрочастиц и способы хранения КТ в каждом отдельном клиническом случае. Выбор показателей качества для хирургических или травматологических пациентов,

где имеет место острая кровопотеря, трансфузии концентратов тромбоцитов, содержащих предварительно активированные тромбоциты (с высоким статусом активации по содержанию микрочастиц), имеет высокую эффективность ввиду реализации повышенной гемостатической функции (прекращение, остановка кровотечения, данные СПТ24).

Статус активации тромбоцитов может быть использован для оценки клинической эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов. Определение микрочастиц как нового маркера функциональной и прокоагулянтной способности КТ является перспективной опцией, а оценка уровня ТМЧ в периферической крови донора может отражать активацию тромбоцитов. С учетом влияния исходного статуса активации тромбоцитов у донора на формирование пула микрочастиц в конечном компоненте их определение до донации имеет важное значение. Необходимо понимание механизма высвобождения ТМЧ во время обработки и хранения компонентов крови для повышения эффективности трансфузионной терапии. Определение содержания микрочастиц в образцах тромбоцитов может быть представлено в качестве универсальной характеристики качества для производства, хранения, оценки жизнеспособности, функции и совместимости тромбоцитов. Способ применим в отделениях гематологии, а также на станциях и отделениях переливания крови для контроля качества заготавливаемых концентратов тромбоцитов. Информативная оценка лечебной эффективности средств трансфузионной терапии позволит оптимально использовать их в клинической практике, объективизировать критерии выбора и показания для клинического использования гемотрансфузионной среды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России). // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 4-11. doi: 10.25881/ BPNMSC.2020.29.78.001.
2. Тураева Р.Р., Шестаков Е.А., Гудымович В.Г. и др. Периоперационная анемия и менеджмент крови пациента при открытых операциях на сердце. // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 20(2). – С. 33-36. doi: 10.25881/20728255_2025_20_2_33. 14.
3. Зюзин В.С. Массивное кровотечение: взгляд трансфузиолога. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2025. –Т. 11, № 4. – С. 453-460.
4. Жибурт Е.Б., Хамитов Р.Г., Шестаков Е.А. и др. О протоколе массивной трансфузии. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. –Т. 20, № 4.– С. 129-135.
5. Третьяк Д.С., Трухан А.П., Пацай Д.И. и др. Реализация протокола массивной трансфузии у пациентов с огнестрельными и минновзрывными ранениями, осложненными острой массивной кровопотерей. // Военная медицина. – 2024. – № 4(73). – С. 123-127. doi: 10.51922/2074-5044.2024.4.123.
6. Maurer-Spurej E., Chipperfield K. Could Microparticles Be the Universal Quality Indicator for Platelet Viability and Function? // Journal of Blood Transfusion. – 2016. –Vol. 2016. –ID. 6140239. http://dx.doi.org/10.1155/2016/61402399.
7. Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С. и др. Микрочастицы как критерии качества концентрата тромбоцитов. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2024. – Т. 26, №. 4 – С. 132-140. https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-132-140
8. Mittal K., Kaur R. Platelet storage lesion: an update. // Asian Journal of Transfusion Science. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 1–3. doi: 10.4103/0973-6247.150933.
9. Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Кробинец И.И. и др. Микрочастицы − потенциальный маркер оценки качества концентрата тромбоцитов. // Medline.ru. – 2024. – Т 25, № 2. – С. 542-565.
10. Pienimaeki-Roemer A., Kuhlmann K., Böttcher A. et al. Lipidomic and proteomic characterization of platelet extracellular vesicle subfractions from senescent platelets. // Transfusion. – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 507-521. doi: 10.1111/trf.12874.
11. Farrugia A., Vamvakas E. Toward a patient-based paradigm for blood transfusion. // Journal of Blood Medicine. – 2014. – Vol. 5. – P. 5-13. doi: 10.2147/ JBM.S55769.
12. Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Бессмельцев С.С. Условия хранения концентрата тромбоцитов в учреждениях службы крови. // Вестник гематологии. – 2025.– Т. 21, №. 3 – С. 27-33.
13. Murphy S. Utility of in vitro tests in predicting the in vivo viability of stored PLTs. // Transfusion. – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 618–619. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.00355.x.
14. Apelseth T.O., Bruserud O., Wentzel-Larsen T., Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. // Transfusion. – 2010. – Vol. 50, № 4. – P. 766-775. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02540.x.
15. Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Ласточкина Д.В., Голованова И.С., Бессмельцев С.С. Микрочастицы тромбоцитов как биомаркеры патологии. // Вестник гематологии. – 2026. – Т.XXII, №2. – С. 4-12.
16. Гришина Г.В., Ласточкина Д.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Бессмельцев С.С. Статус активации концентрата тромбоцитов в зависимости от режима хранения. // Морская медицина. – 2026. –Т. 12, № 3. – С. 57–65. doi: https://dx.doi.org /10.22328/2413-5747-2026-12-1-62-71
17. Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. // Journal of Clinical Oncology. −2001. −Vol. 19, No 5. −P. 1519−1538. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1519.
18. Getz T.M., Montgomery R.K., Bynum J.A. et al. Storage of platelets at 4°C in platelet additive solutions prevents aggregate formation and preserves platelet functional responses. // Transfusion. − 2016. − Vol. 56, No 6. − P. 1320–1328. doi: 10.1111/trf.13511.

Гиндина Т.Л.

ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

ЭВОЛЮЦИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ В СОВРЕМЕННЫХ КЛАССИФИКАЦИЯХ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Резюме. В аналитическом обзоре рассматривается эволюция цитогенетических критериев диагностики и стратификации риска миелоидных новообразований в свете параллельного существования классификации Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра (WHO 2022) и Международной консенсусной классификации (ICC 2022). Проанализированы ключевые изменения в диагностических алгоритмах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластических новообразований (МДС), включая отмену жесткого морфологического порога бластоза при наличии рекуррентных хромосомных аномалий. Особое внимание уделено качественному пересмотру концепции «комплексного кариотипа», его сегрегации в зависимости от мутационного статуса гена TP53, упразднению морфологических критериев в пользу молекулярно-цитогенетических маркеров и внедрению диагностических квалификаторов. Описано критическое значение преаналитического этапа для предотвращения неинформативных результатов стандартного цитогенетического исследования. Рассмотрена необходимость комплексного сопоставления критериев обеих классификационных систем в рутинной отечественной практике гематологических лабораторий.

Ключевые слова: цитогенетика, гемобластозы, комплексный кариотип, ОМЛ, МДС, ХМЛ, WHO 2022, ICC 2022, преаналитический этап, диагностические квалификаторы.

Gindina T.L.

Pavlov University, RM Gorbacheva Research Institute, , Saint-Petersburg, Russia

THE EVOLUTION OF CYTOGENETIC CRITERIA IN MODERN CLASSIFICATIONS OF MYELOID NEOPLASMS

Abstract.

This analytical review discusses the evolution of cytogenetic criteria for the diagnosis and risk stratification of myeloid neoplasms following the concurrent release of the 5th edition of the World Health Organization classification (WHO 2022) and the International Consensus Classification (ICC 2022). Key updates in the diagnostic algorithms for acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic neoplasms (MDS) are analyzed, including the elimination of the rigid morphologic blast threshold in the presence of recurrent chromosomal abnormalities. Special attention is paid to the qualitative revision of the "complex karyotype" concept, its segregation based on the TP53 gene mutational status, the ceding of morphologic criteria in favor of molecular-cytogenetic markers, and the introduction of diagnostic qualifiers. The critical value of the pre-analytical phase in preventing non-informative results of standard cytogenetic testing is described. The necessity of a comprehensive correlation between the criteria of both classification systems in routine domestic practice of hematological laboratories is considered.

Keywords: cytogenetics, hematological malignancies, complex karyotype, AML, MDS, CML, WHO 2022, ICC 2022, pre-analytical stage, diagnostic qualifiers.

Введение. Современная диагностика и стратификация риска миелоидных новообразований претерпевают масштабную смену парадигмы, в основе которой лежит переход от чисто морфологических критериев к молекулярно-генетическому профилированию опухолевого клона [1–3]. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга, долгое время служившее дополнительным инструментом верификации диагноза, сегодня прочно утвердилось в статусе обязательного и зачастую определяющего компонента нозологической классификации гемобластозов. Определение специфических хромосомных аберраций не только диктует выбор терапевтической стратегии – от наблюдения и таргетной терапии до немедленного назначения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), – но и служит основой для мониторинга минимальной остаточной болезни.

Особую актуальность анализ цитогенетических критериев приобрел после знакового для мирового гематологического сообщества события. Одновременная публикация классификации Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра (WHO 2022) и Международной консенсусной классификации (ICC 2022) привела к возникновению ситуации дуализма в кодировании и трактовке миелоидных новообразований [9; 10]. Несмотря на общую веху – доминирование генетических критериев в диагно-

стическом процессе, – обе системы демонстрируют существенные расхождения в терминологии, пороговых значениях бластоза и прогностической оценке хромосомных перестроек.

Эволюция взглядов на цитогенетический ландшафт коснулась ключевых групп миелоидной патологии: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов/новообразований (МДС) [4; 5]. Радикальные изменения претерпели концепции «комплексного кариотипа» и «миелодисплазия-ассоциированных изменений», где морфологические признаки уступили место четко очерченным цитогенетическим паттернам. В условиях параллельного существования двух авторитетных систем возникает острая необходимость в их систематизации для оптимизации работы гематологических лабораторий.

Целью настоящей работы является аналитический обзор эволюции цитогенетических критериев в современных классификациях миелоидных новообразований, сопоставление подходов WHO 2022 и ICC 2022, а также оптимизация алгоритмов интерпретации цитогенетических заключений в реальной клинической практике.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – пересмотр порогов бластоза в зависимости от цитогенетического профиля

Главным вектором эволюции представлений об ОМЛ в обеих современных классификационных системах стал отказ от классического изолированного морфологического критерия в ≥ 20% бластов как универсального критерия для установления диагноза [9; 10]. Наличие специфических цитогенетических аберраций теперь позволяет верифицировать ОМЛ при существенно более низком уровне бластных клеток в костном мозге или периферической крови. Однако принципы интеграции цитогенетических данных и порогов бластоза в системах WHO 2022 и ICC 2022 имеют принципиальные различия, создающие диагностический дуализм.

Основное методологическое расхождение заключается в трактовке пограничных диапазонов. Классификация Всемирной организации здравоохранения (WHO 2022) полностью упразднила порог бластоза для ключевых рекуррентных транслокаций. В то же время Международная консенсусная классификация (ICC 2022) проявила большую консервативность, установив для этих аномалий жесткий минимальный порог в ≥ 10% бластов. Более того, для верификации других вариантов миелоидной патологии ICC 2022 внедрила принципиально новую промежуточную нозологическую категорию – «МДС/ОМЛ» (MDS/AML), охватывающую диапазон от 10% до 19% бластов.

Таблица 1

Сравнительный анализ цитогенетических критериев диагностики ОМЛ в классификациях WHO 2022 и ICC 2022

Цитогенетическая / молекулярная группа	Требования к уровню бластов по WHO 2022	Требования к уровню бластов по ICC 2022	Диагностическое значение и расхождения
Рекуррентные генетические аномалии t(15;17)(q24.1;q21.2) / *PML::RARA* t(8;21)(q22;q22.1) / *RUNX1::RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22), t(16;16) / *CBFB::MYH11* t(9;11)(p21.3;q23.3) и др. перестройки *KMT2A* inv(3)(q21.3q26.2), t(3;3) и др. перестройки *MECOM* t(6;9)(p22.3;q34.1) / *DEK::NUP214* мутации *NPM1*	Любой процент бластов (полная отмена количественного порога)	Порог снижен до ≥ 10% бластов. При уровне < 10% диагноз ОМЛ не выставляется.	Критическое расхождение в диапазоне 0–9% бластов. ВОЗ признает данные аберрации достаточными для ОМЛ при любом бластозе. ICC требует обязательного достижения 10%-го барьера, чтобы отграничить манифестацию лейкоза от предлейкозных клонов.
Специфические исключения рекуррентных форм: t(9;22)(q34.1;q11.2) / *BCR::ABL1* мутации гена *CEBPA*	Критерий ≥ 20% бластов сохранен	Критерий ≥ 20% бластов сохранен	Полный консенсус. Требуют не менее 20% бластов во избежание наложения с ХМЛ (для *BCR::ABL1*) или из-за дефицита клинических данных (для *CEBPA*).

Мутации гена TP53 (ассоциированы со сложным и моносомным кариотипом)	Критерий ≥ 20% бластов сохранен. При < 20% случай относится к категории МДС с мутацией *TP53*.	Разделение по порогу 20%: 10–19% бластов – MDS/AML с мутацией *TP53* ≥ 20% бластов – ОМЛ с мутацией *TP53*	Диапазон 10–19% как триггер неблагоприятного прогноза. По ICC выявление мутации *TP53* (или del(17p)) при 12% бластов выводит пациента из рамок МДС в промежуточную категорию MDS/AML, тогда как по ВОЗ он остается в группе МДС.
Миелодисплазия-ассоциированные цитогенетические аномалии (комплексный кариотип ≥ 3, аномалии хромос. *5, 7, 12p, 17p, 20q и др.)*	Критерий ≥ 20% бластов сохранен. Группа классифицируется как ОМЛ, связанный с миелодисплазией (AML-MR). Морфологическая дисплазия исключена.	Разделение по порогу 20%: 10–19% бластов – MDS/AML с цитогенетическими аномалиями ≥ 20% бластов – ОМЛ	Терминологический дуализм. Обе классификации перешли от субъективной оценки дисплазии под микроскопом к жестким цитогенетическим критериям. Пациент с комплексным кариотипом и 15% бластов по ВОЗ – это МДС, а по ICC – это «MDS/AML».
ОМЛ без дополнительных указаний (NOS) / Определяемые дифференцировкой	Критерий ≥ 20% бластов сохранен. Термин NOS в ВОЗ упразднен и заменен семейством «Определяемые дифференцировкой».	Разделение по порогу 20%: 10–19% бластов – MDS/AML (NOS) ≥ 20% бластов – ОМЛ (NOS)	Глобальное снижение порога в ICC. Классификация ICC фактически опустила планку первичной верификации лейкоза до 10% бластов для абсолютно всех вариантов миелоидной патологии (через промежуточную категорию MDS/AML).

Сопоставление подходов, отраженное в Таблице 1, демонстрирует концептуальный спор между экспертными группами. Решение ВОЗ полностью отменить порог бластоза для рекуррентных транслокаций (включая CBF-лейкозы и ОПЛ) базируется на биологическом превалировании опухолевого клона: доказано, что пациенты с транслокациями t(8;21) или inv(16) даже при уровне бластов, например, в 6% имеют аналогичный профиль химиочувствительности, кинетику минимальной остаточной болезни и показатели выживаемости, что и больные с классическим ОМЛ. При этом ВОЗ изменила дефиницию повреждения *CEBPA*: теперь в эту группу включаются не только биаллельные мутации, но и одиночные мутации, локализованные в базовой области «лейциновой молнии» гена (smbZIP-CEBPA).

Разработчики классификации ICC 2022 проявили методологическую осторожность. Введение жесткого нижнего лимита в ≥ 10% бластов для рекуррентных аномалий призвано защитить практикующих врачей от гипердиагностики острого лейкоза в ситуациях, когда транслокация выявляется на этапе вялотекущего предлейкозного клона, не требующего немедленного назначения агрессивных курсов полихимиотерапии.

Особого внимания практикующих лабораторных генетиков требует расширенная трактовка рекуррентных аномалий в классификации ICC 2022. Так, в группу ОПЛ с перестройками гена *RARA* официально включены не только классическая транслокация t(15;17), но и вариантные перестройки с партнерами *IRF2BP2, NPM1, ZBTB16*, а также скрытые (криптические) inv(17q) или del(17)(q21.2q21.2) с формированием химерных генов *STAT5B::RARA* и *STAT3::RARA*. Дополнительно к перестройкам гена *RARA* отнесены редкие случаи вовлечения локусов *TBL1XR1(3q26.3), FIP1L1 (4q12)* и *BCOR* (Xp11.4). Аналогично, группа перестроек гена *KMT2A* включает широкий спектр транслокаций с генами-партнерами: *AFF1, AFDN, MLLT10, TET1, ELL, MLLT1*, часть из которых манифестирует преимущественно в детской популяции, а группа *MECOM* – транслокации с участием локусов *MYC* [t(3;8)], *ETV6* [t(3;12)] и *RUNX1* [t(3;21)]. Выявление любого из этого спектра редких цитогенетических вариантов при уровне бластов ≥ 10% автоматически требует верификации диагноза ОМЛ по критериям ICC, что полностью согласуется с текущей позицией отечественных экспертов по расширению панели рутинного FISH-тестирования.

Наиболее революционным шагом ICC стало внедрение гибридной категории «MDS/AML» для терапевтического диапазона в 10–19% бластов. Данный подход фактически объединяет МДС высокого риска и ОМЛ с невысоким бластозом в единый континуум. Особое клиническое значение это имеет при обнаружении мутаций гена TP53 или характерного для них комплексного/моносомного кариотипа (потери хромосом 5, 7, 17p). Если по критериям ВОЗ пациент с такой цитогенетикой и 14% бластов формально остается в рамках миелодиспластического новооб-

разования, то по критериям ICC он мгновенно классифицируется как MDS/AML. Это служит прямым клиническим основанием для изменения терапевтического вектора — отмены стандартных режимов в пользу альтернативных протоколов и максимально раннего поиска донора для алло-ТГСК.

Необходимо отметить важное исключение из правил промежуточного кодирования в системе ICC 2022. Категория «МДС/ОМЛ» (10–19% бластов) категорически не может быть использована при обнаружении транслокации t(9;22)(q34.1;q11.2) и химерного гена *BCR::ABL1.* Биологическая и клиническая логика данного запрета обусловлена высоким риском диагностической ошибки: в данном диапазоне бластоза крайне трудно провести дифференциальный диагноз между ОМЛ *de novo* и недекларированным прогрессированием (бластным кризом или фазой акселерации) хронического миелолейкоза (ХМЛ). В связи с этим для верификации ОМЛ с *BCR::ABL1* обе классификационные системы (WHO и ICC) единогласно требуют строгого морфологического подтверждения ≥ 20% бластов.

Дополнительно, для педиатрических пациентов (в возрасте до 18 лет) категория MDS/AML в классификации ICC вообще не применяется, а порог бластов для МДС с избытком бластов (MDS-EB) расширен до 5–19%, что подчеркивает биологическое своеобразие гемобластозов у детей.

Важным отличием ВОЗ стало полное исключение морфологических признаков дисплазии из критериев ОМЛ, связанного с миелодисплазией (AML-MR). Диагноз более не может быть поставлен на основании обнаружения мультилинейной дисплазии; он требует строгого подтверждения цитогенетическими аномалиями либо специфической молекулярной панелью из 8 генов (*SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2*). Наконец, ВОЗ полностью ликвидировала исторический термин «AML, NOS», переименовав эту группу в семейство «AML, определяемые дифференцировкой» (defined by differentiation).

Миелодиспластические синдромы (МДС) — новые генетические группы и смена терминологии

Эволюция представлений о миелодиспластических синдромах привела к изменению самого названия этой группы патологий в классификации ВОЗ (WHO 2022). Термин *«миелодисплатический синдром»* был заменен на «миелодиспластическое новообразование» (MDS — Myelodysplastic Neoplasms). Это переименование призвано подчеркнуть клональную, истинно опухолевую природу заболевания, избавив его от ложного восприятия как «доброкачественной цитопении». Классификация ICC 2022 при этом предпочла сохранить традиционный термин «синдром».

Эволюция представлений о предлейкозных состояниях в классификации ICC 2022 привела к выделению группы предопухолевых клональных цитопений (Pre-malignant clonal cytopenias), главным представителем которых является клональная цитопения неопределенного значения (CCUS — Clonal cytopenia of undetermined significance). Наличие этого статуса подчеркивает пограничный характер патологии, когда выявляемый хромосомный клон уже существует на фоне цитопении, но морфологическая или количественная картина еще не позволяет верифицировать МДС.

Собственно группа миелодиспластических синдромов и промежуточных категорий (MDS and MDS/AML) претерпела глубокую генетическую реструктуризацию. Вместо старого морфологического разделения по числу пораженных ростков, классификация ICC 2022 выстроила жесткую нозологическую иерархию, представленную в Таблице 2.

Цитогенетически определяемые формы МДС и критерии исключения

1. МДС с изолированной делецией 5q [MDS-5q / MDS with isolated del(5q)]

Эта группа сохранила свою автономию в обеих системах. Цитогенетический маркер del(5q) определяет благоприятный прогноз и высокую чувствительность к леналидомиду. Теперь обе классификации допускают наличие одной дополнительной аберрации (кроме аномалий хромосомы 7), что не исключает пациента из этой благоприятной группы. Клинически в рамках MDS-del(5q) по версии ICC допускается сопутствующий изолированный тромбоцитоз.

2. МДС с биаллельной инактивацией (multi-hit) гена TP53

Выделение этой категории — важнейший шаг в стратификации риска [3; 13]. Ранее выявление мутации или делеции TP53 просто относило пациента к группе высокого риска. Сегодня это самостоятельная нозологическая единица с крайне неблагоприятным течением. В соответствии с критериями ICC 2022, статус multi-hit жестко регламентирован и устанавливается при наличии двух различных мутаций в гене TP53 (каждая с уровнем вариации частоты аллели VAF > 10%) либо при обнаружении одной мутации (VAF > 10%), сочетающейся с одним из следующих признаков:

- Делеция 17p, верифицированная стандартным кариотипированием или методом FISH;
- Уровень VAF > 50%, что косвенно указывает на потерю второго аллеля дикого типа;
- Доказанная потеря гетерозиготности без изменения числа копий (cnLOH) в локусе гена *TP53* на хромосоме 17p.

Критически важным для цитогенетической практики является примечание классификации ICC: в случаях, когда информация о потере гетерозиготности (LOH) недоступна, наличие комплексного кариотипа (часто сопровождающегося потерей 17p) признается легитимным суррогатным критерием биаллельной инактивации *TP53*.

Таблица 2

Структура и критерии диагностики групп МДС и МДС/ОМЛ по классификации ICC 2022

Официальная нозологическая категория по ICC 2022	Требования к уровню бластов (КМ / кровь)	Специфические молекулярно-цитогенетические маркеры и особенности диагностики
MDS с мутацией *SF3B1* *(MDS-SF3B1)*	< 5% КМ, < 2% крови	Мутация *SF3B1* с частотой вариантной аллели **VAF ≥ 10%**. Исключаются случаи с изолированной *del(5q),* аномалиями хромосомы 7, перестройками *3q26.2* (*MECOM*) или комплексным кариотипом.
MDS* с изолированной *del(5q)	< 5% КМ, < 2% крови	Изолированная *del(5q)* или с 1 дополнительной аномалией (кроме нарушений хромосомы 7). Клинически допускается сопутствующий тромбоцитоз.
MDS* с мутацией *TP53	0–9% КМ и крови	Обязателен статус **Multi-hit TP53** (2 разные мутации с **VAF >10%** ИЛИ 1 мутация + *del(17p)* / cnLOH). При отсутствии данных о LOH суррогатным критерием признается **комплексный кариотип**.
MDS, без дополнительных указаний *(MDS, NOS): • without dysplasia (без дисплазии) • with single lineage dysplasia (одноростковый) • with multilineage dysplasia* (многоростковый)	< 5% КМ, < 2% крови	Диагностируется при отсутствии мутаций *SF3B1, TP53* или изолированной *del(5q)*. Подвариант *без дисплазии* выставляется исключительно на основании цитопении и валидных клональных цитогенетических маркеров.
MDS с избытком бластов *(MDS-EB)*	5–9% КМ, 2–9% крови	Любые хромосомные аберрации, за исключением статуса *multi-hit TP53*.
Промежуточная категория МДС/ОМЛ *(MDS/AML): • MDS/AML с мутированным TP53 • MDS/с генными мутациям, связанными с миелодисплазией • MDS/AML с цитогенетическими аномалиями, связанными с миелодисплазией • MDS/AML, NOS • MDS/MPN с изолированной i(17q) (предварительный)*	10–19% КМ или крови	Выделяется в самостоятельную группу. Исключаются ОМЛ-определяющие транслокации, а также мутации *NPM1* и *CEBPA*. Присутствие любой соматической мутации TP53 (*VAF > 10%*) автоматически переводит случай в подгруппу *MDS/AML с мутированным TP53* независимо от биаллельного статуса. Предварительный подтип i(17q) характеризуется выраженной нейтрофильной псевдопельгеровской аномалией.

При верификации молекулярно-определяемых вариантов МДС классификация ICC 2022 устанавливает жесткую иерархию цитогенетических критериев исключения. Так, диагноз MDS-SF3B1 правомочен только в случае отсутствия таких хромосомных аномалий, как изолированная *del(5q)*, моносомия 7 или *del(7q)*, перестройки локуса *3q26.2 (MECOM)*, а также комплексный кариотип. Выявление указанных аберраций имеет нозологический приоритет и переводит пациента в другие прогностические группы.

В отличие от генетически ориентированной системы ICC, классификация WHO 2022 в группе морфологически определяемых МДС ввела номенклатурную дифференциацию по уровню бластов: **МДС с низким уровнем бластов (MDS-LB) и МДС с повышенным уровнем бластов (MDS-IB)** (с делением на MDS-IB1 и MDS-IB2). Также ВОЗ закрепила статус самостоятельной нозологической формы за **гипопластическим МДС (MDS-h)**, подчеркнув его иммуноопосредованный патогенез и потенциальный клинический ответ на антитимоцитарный глобулин (ATG).

Важнейшим концептуальным шагом ICC 2022 стало официальное выделение подварианта **MDS, NOS без признаков морфологической дисплазии**. Обнаружение валидных клональных цитогенетических маркеров в сочетании с устойчивой цитопенией позволяет верифицировать МДС даже при полностью сохранной морфологии клеток кроветворного ростка. Это окончательно превращает цитогенетический анализ из вспомогательного метода в единственный дискриминирующий инструмент диагностики. При этом цитогенетику необходимо помнить об абсолютных критериях исключения: обнаружение транслокации t(9;22) с перестройкой BCR::ABL1 или перестроек тирозинкиназных генов, ассоциированных с эозинофилией, делает диагноз МДС неправомочным независимо от низкого процента бластов и выраженности цитопении.

Эволюция понятия «Комплексный кариотип» в эпоху молекулярной гематологии

Определение комплексного кариотипа (КК) традиционно служило одним из самых мощных независимых прогностических факторов неблагоприятного исхода при миелоидных новообразованиях, особенно при ОМЛ и МДС. Однако в современной

практике сама дефиниция КК претерпела существенную эволюцию. Если ранее под «комплексностью» понималось простое количественное накопление случайных хромосомных аномалий, то в классификациях WHO 2022 и ICC 2022 акцент сместился на качественный состав и молекулярный контекст этих перестроек [9; 10].

Пересмотр количественных и качественных критериев

Исторически в гематологии существовало разночтение: в одних прогностических системах комплексным считался кариотип с ≥ 3 аномалиями, в других – с ≥ 5 аномалиями. Современные консенсусные документы внесли в этот вопрос стратификацию, разделив понятия комплексности для различных нозологий и отделив их от специфических генетических вариантов.

1. Комплексный кариотип при ОМЛ. В соответствии с рекомендациями ELN (2022) и классификацией WHO 2022, статус комплексного кариотипа при ОМЛ присваивается при наличии 3 и более не связанных между собой хромосомных аберраций в отсутствие рекуррентных сбалансированных транслокаций «первой линии», таких как t(8;21), inv(16), t(15;17) или t(9;11). *Важный нюанс:* если у пациента выявляется, к примеру, 4 случайных численных или структурных нарушения, но одновременно присутствует инверсия хромосомы 16, кариотип не кодируется как комплексный. Пациент автоматически вносится в группу благоприятного прогноза, определяемую CBF-лейкозом, так как дополнительные аномалии в данном контексте не ухудшают общую выживаемость.

2. Комплексный кариотип при МДС. В шкале IPSS-M (2022 г.) и новых классификациях сохраняется градация комплексности:

- Простой комплексный кариотип (3 аномалии) – относится к группе высокого риска.
- Высококомплексный кариотип (>3 аномалий) – относится к группе очень высокого риска.

Молекулярная сегрегация: Комплексный кариотип и статус гена TP53

Главным достижением эволюции критериев КК стало признание того, что крайняя хромосомная нестабильность (хаотичный кариотип, обилие маркерных хромосом и дериватов) почти в 80% случаев является прямым следствием потери функции супрессора опухолевого роста – гена TP53. Современный диагностический алгоритм требует разделения комплексных кариотипов на две биологически разные подгруппы:

- **КК с биаллельной инактивацией *TP53*:** характеризуется тотальным геномным хаосом, частым вовлечением моносомий (моносомный кариотип с потерей хромосом 5, 7, 17) и крайней резистентностью к терапии.
- **КК с диким типом *TP53 (TP53wt)*:** встречается реже, демонстрирует значительно более обнадеживающие ответы на современные протоколы лечения (включая терапию ингибиторами BCL-2 или гипометилирующими агентами) и имеет принципиально иной прогноз.

Таблица 3

Трактовка комплексного кариотипа в современных классификациях

Параметр	Старая концепция (до 2022 г.)	Современная концепция (WHO 2022 / ICC 2022)	Клинико-лабораторное значение изменений
Приоритет учета	Любые ≥ 3 или ≥ 5 аномалий считались КК.	Исключаются случаи с рекуррентными транслокациями (t(8;21), inv(16) и др.).	Предотвращает гипердиагностику высокого риска у пациентов с благоприятными CBF-лейкозами.
Связь с молекулярным профилем	Мутационный статус генов (*TP53*) учитывался отдельно от кариотипа.	Требуется обязательная стратификация КК на *TP53*-позитивный и *TP53*-негативный.	Выделяет истинно резистентную когорту больных (*biTP53*), требующую альтернативных подходов (алло-ТГСК).
Учет моносомий	Моносомный кариотип (МК) часто рассматривался как отдельная сущность.	МК признан крайней и наиболее неблагоприятной формой комплексного кариотипа.	Оптимизирует прогностические алгоритмы (в частности, в шкале IPSS-M для МДС).

Для лаборатории эволюция понятия КК ставит жесткие методологические рамки. Выявление множественных перестроек при стандартном G-бэндинге (особенно при низком разрешении хромосом или малом числе митозов) накладывает на лабораторных генетиков обязательство верифицировать критические точки. В частности, при обнаружении комплексных нарушений кариотипа необходимо проведение FISH-исследования для исключения скрытых перестроек генов *MECOM (3q26)* или *KMT2A (11q23)*, а также для оценки статуса локуса 17p13 (TP53). Без этого комплексное цитогенетическое заключение не может считаться завершенным и полноценным для клинициста.

Смена диагностической иерархии: от обособленных форм к «диагностическим квалификаторам»

Важнейшим классификационным решением, кардинально меняющим структуру формулировки диагноза в рутинной практике, стало упразднение Международной консенсусной классификацией (ICC 2022) самостоятельных изолированных категорий, связанных с анамнезом заболевания (таких как «вторичный ОМЛ после МДС» или «миелоидные новообразования, связанные с предшествующей терапией»). Концепция кодирования вторичных миелоидных опухолей в системе WHO 2022 также претерпела изменения: вместо термина «therapy-related» ВОЗ официально утвердила номенклатуру **«Миелоидные новообразования после цитотоксической терапии» (MN-pCT — Myelodysplastic neoplasms post cytotoxic therapy).**

Согласно актуальным требованиям обеих систем, такие факторы, как предшествующее токсическое или терапевтическое воздействие, наличие предсуществующей опухоли или врожденная предрасположенность, переведены в статус **диагностических квалификаторов (Diagnostic qualifiers)**. Они должны указываться через запятую строго после верификации основного цитогенетического или молекулярного диагноза (ОМЛ, МДС или MDS/AML).

В соответствии с правилами ICC 2022 и WHO 2022, к использованию обязательны следующие типы квалификаторов:

1. После цитотоксической терапии (Post cytotoxic therapy / Therapy-related): выставляется при наличии в анамнезе предшествующей химиотерапии, лучевой терапии или интенсивных иммунных интервенций. Примечательно, что к классическим алкилирующим агентам и ингибиторам топоизомеразы II ВОЗ официально добавила применение ингибиторов PARP1 в качестве легитимного критерия отнесения опухоли к категории MN-pCT, в то время как терапия метотрексатом из данного перечня была исключена. Данный квалификатор может быть применен не только к миелоидным опухолям, но и к лимфобластным лейкозам/лимфомам.

2. Прогрессирование из миелодиспластического синдрома (Progressing from MDS): требует обязательного архивного подтверждения диагноза МДС стандартными методами диагностики.

3. Прогрессирование из миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования (Progressing from MDS/MPN): с обязательным уточнением конкретного варианта.

4. Генетическая (врожденная) предрасположенность (Germline predisposition): требует указания конкретного поврежденного гена (например, врожденная мутация гена RUNX1).

Иллюстрацией новой нозологической иерархии служат сквозные примеры кодирования: *«Острый миелоидный лейкоз с цитогенетическими аномалиями, связанными с миелодисплазией, после цитотоксической терапии» или «ОМЛ с миелодисплазия-ассоциированной генной мутацией, прогрессирование из миелодиспластического синдрома».* В соответствии с современными требованиями HGNC, изменился и синтаксис написания химерных генов во всех разделах: использование косой черты было заменено на двойное двоеточие (например, *PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1*), что должно строго соблюдаться в бланках лабораторных заключений. Генетический профиль остается абсолютным классификационным приоритетом, а клиническая история пациента гармонично дополняет его в виде стандартизированных квалификаторов.

Преаналитический этап как критический фактор эффективности цитогенетической диагностики при гемобластозах

Эволюция классификационных критериев и переход к прецизионной гематологии предъявляют беспрецедентные требования к точности цитогенетического анализа. Однако результативность метода стандартного кариотипирования костного мозга (G-бэндинг) напрямую зависит от биологической жизнеспособности опухолевых клеток *in vitro*. В отличие от молекулярно-генетических методов (ПЦР, NGS), где возможна работа с фрагментированной или частично деградировавшей ДНК, цитогенетический анализ требует получения живых, способных к делению клеток для их последующего культивирования и остановки в фазе метафазы. Статистика показывает, что до 70–80% всех ошибок и неудач (получение диагноза «митозов нет» или «неинформативный кариотип») закладываются за пределами лаборатории — на преаналитическом этапе, выполняемом средним медицинским персоналом и врачами-клиницистами [4; 6].

Ключевые преаналитические ошибки и их последствия

1. Неправильный выбор антикоагулянта. Использование пробирок с ЭДТА (EDTA) или натрия цитратом вместо натрий- или литий-гепарина. ЭДТА является жестким хелатором ионов кальция и магния, что оказывает выраженное токсическое действие на клетки костного мозга. Культивирование клеток после контакта с ЭДТА в большинстве случаев приводит к остановке их пролиферации и полному отсутствию митозов. Единственным легитимным антикоагулянтом для стандартной цитогенетики является гепарин.

2. Нарушение температурного режима при транспортировке. Замораживание пробирки (например, транспортировка в зимнее время без термоконтейнера) или, напротив, ее перегрев посредством размещения образца вблизи отопительных приборов или под воздействием прямых солнечных лучей. Замораживание приводит к образованию кристаллов льда и необратимому лизису клеток. Перегрев активирует процессы апоптоза. Оптималь-

ный температурный режим транспортировки составляет +18…+22°С. Допускается кратковременное охлаждение до +4°С, но строго без замораживания.

3. Превышение критических сроков доставки (Тайминг). Задержка отправки материала из удаленных филиалов или забор пунктата накануне выходных и праздничных дней. Опухолевые бластные клетки при гемобластозах метаболически крайне активны и быстро погибают в условиях замкнутого объема пробирки (*in vitro*). Доставка материала в лабораторию должна осуществляться в течение 2–4 часов с момента пункции. Превышение 24-часового интервала критически снижает индекс митотической активности, а спустя 48 часов исследование в большинстве случаев становится неинформативным.

4. Неадекватный объем и качество аспирата. Забор слишком малого объема костного мозга (<1 мл) или, напротив, избыточный забор (>3–5 мл) одной порцией, приводящий к выраженной гемодилюции (разведению периферической кровью). Для цитогенетики критически важна именно первая, самая богатая стромальными клетками порция аспирата в объеме 1–2 мл. При гемодилюции лаборатория цитогенетики исследует делящиеся Т-лимфоциты периферической крови вместо опухолевых бластов, что приводит к ложнонормальным результатам (кариотип 46,XX или 46,XY у пациента с явным лейкозом).

Таблица 4

Стандарты преаналитического этапа для цитогенетического исследования костного мозга

Параметр	Идеальный стандарт	Критическая ошибка	Способ исправления / Альтернатива
Антикоагулянт	Натрий-гепарин (литий-гепарин)	ЭДТА (EDTA), натрия цитрат	При ошибочном заборе в пробирку с ЭДТА или цитратом натрия G-бэндинг отменяется; материал перенаправляется на FISH или ПЦР.
Температура	+18…+22°С (комнатная)	Замораживание (0 °С и ниже), перегрев (> +37°С)	Использование специализированных термоконтейнеров во все сезоны.
Время доставки	<6 часов (максимум до 24 часов)	> 24–48 часов	Если задержка неизбежна, пробирку хранят при +4°С, но клинициста информируют о высоком риске отсутствия митозов.
Объем и порция	1–2 мл, строго первая порция аспирата	< 0.5 мл или > 5 мл (гемодилюция)	Обучение гематологов технике раздельного забора (первый шприц – на цитогенетику, последующие – на иммунофенотип).

Таким образом, преаналитический этап – это фундамент, без обеспечения которого даже самая высокотехнологичная цитогенетическая лаборатория не способна выдать адекватный результат. Для минимизации процента неинформативных анализов требуется жесткий междисциплинарный комплаенс и внедрение строгих внутренних регламентов (СОПов) на этапе забора материала в гематологических отделениях. Наличие в заключении фразы «митозов нет» в подавляющем большинстве случаев является индикатором именно преаналитического сбоя, а не биологической особенности опухоли.

Заключение. Эволюция цитогенетических критериев, нашедшая отражение в классификациях WHO 2022 и ICC 2022, окончательно закрепила за цитогенетическим исследованием статус фундамента прецизионной гематологии [9; 10]. Смещение фокуса с чисто количественных морфологических параметров (таких как жесткий порог бластоза в 20%) на качественные характеристики хромосомного ландшафта опухолевого клона открыло новые возможности для ранней верификации диагноза и своевременного старта таргетной терапии. Кариотип пациента перестал быть просто прогностическим признаком – сегодня он напрямую определяет нозологическую форму заболевания, будь то ОМЛ с рекуррентными транслокациями или МДС с биаллельной инактивацией гена *TP53*.

Существующий методологический дуализм и параллельное существование двух авторитетных международных систем классификации создают определенные вызовы для отечественной системы здравоохранения. Для минимизации диагностических противоречий лабораториям цитогенетики целесообразно использовать комплексный подход к интерпретации хромосомных формул с обязательным указанием кодировки по обеим системам в финальном бланке ответа. Это обеспечит клиницисту максимально легитимное и прозрачное поле для выбора индивидуальной терапевтической стратегии. Вместе с тем, усложнение генетических критериев требует качественной модернизации самого технологического процесса. Стандартное кариотипирование (G-бэндинг) сегодня не должно существовать изолированно; его необходимо рутинно дополнять молекулярно-цитогенеческими методами (FISH-панелями) для исключения скрытых («криптических») перестроек и точной верификации комплексных кариотипов.

Наконец, ключевым условием успешной реа-

лизации потенциала современной цитогеномики остается строгий междисциплинарный комплаенс. Обеспечение безупречного преаналитического этапа, соблюдение правил забора и тайминга доставки первой порции костного мозга гематологами — это единственный способ снизить процент неинформативных исследований и избежать ложноотрицательных результатов [7; 8]. Только синергия лабораторных технологий и четких клинических алгоритмов позволит в полной мере реализовать принципы персонализированной медицины в лечении пациентов с миелоидными новообразованиями.

Конфликт интересов. Автор заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральное руководство по гематологии. Том 1 / под ред. С. С. Бессмельцева, С. В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
2. Федеральное руководство по гематологии. Том 2 / под ред. С. С. Бессмельцева, С. В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
3. Цаур Г. А., Ольшанская Ю. В., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Лазарева О. В., Гиндина Т. Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 129–143. – DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.
4. Мартынкевич И. С., Петрова Е. В., Цыбакова Н. А. и др. Оптимизация преаналитического этапа при выполнении молекулярно-цитогенетических исследований у пациентов с гемобластозами // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 42–48.
5. Пименова М. А., Обухова Т. Н. Трудности цитогенетической диагностики и кариотипирования при миелодиспластических синдромах // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 312–320.
6. Морозова В. Т., Почтарь М. Э. Преаналитический этап гематологических исследований // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 5. – С. 25–31.
7. ГОСТ Р 53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. – М.: Стандартинформ, 2009.
8. Правила направления биоматериала на цитогенетические и молекулярно-генетические исследования:Методические рекомендации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России / под ред. Е. Н. Паровичниковой. – М., 2023.
9. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data // Blood. – 2022. – Vol. 140, No. 11. – P. 1200–1228. – DOI: 10.1182/blood.2022015850.
10. Khoury J. D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid Neoplasms // Leukemia. – 2022. – Vol. 36, No. 7. – P. 1703–1719. – DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
11. Döhner H., Wei A. H., Appelbaum F. R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN // Blood. – 2022. – Vol. 140, No. 12. – P. 1345–1377.
12. Falini B., Martelli M. P., Pileri S. A. Fifth edition WHO classification: myeloid neoplasms // Journal of Clinical Pathology. – 2025. – Vol. 78, No. 2. – P. 85–94.
13. Bernard E., Nannya Y., Hasserjian R. P. et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 26, No. 10. – P. 1549–1556.

Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Резюме.

Биспецифические антитела изменили подходы к терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (РРММ), дополнив ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты (IMiD) и анти-CD38-антитела, а также составив конкуренцию CAR-T-клеткам, нацеленным на антиген BCMA. В данном обзоре мы рассматриваем структуру, механизмы действия и клинические данные касательно как уже одобренных, так и перспективных антител, перенаправляющих Т-клетки, а также обсуждаем практические вопросы, связанные с последовательностью их применения в сочетании с CAR-T-терапией, снижением токсичности и проблемой резистентности. Биспецифические активаторы Т-клеток (Т-клеточные энгейджеры), продемонстрировали высокую частоту ответов как при ранних рецидивах, так и при мультирефрактерном течении заболевания и рецидивах после CAR-T-терапии; однако их применение сопряжено с рядом ограничений, включая необходимость непрерывного введения, риск инфекций, гипогаммаглобулинемию, цитопению, синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и неврологическую токсичность. Мы анализируем современные представления о механизмах резистентности – таких как истощение Т-клеток, утрата антигена, повышение уровня растворимого BCMA и наличие экстрамедуллярных очагов, – а также обсуждаем стратегии повышения эффективности лечения, включая комбинации с анти-CD38-антителами и IMiD. Биспецифические антитела стали незаменимым инструментом при лечении рецидивирующей миеломы, в том числе у пациентов, которым не показана CAR-T-терапия или у которых возник рецидив после ее проведения. Учитывая большое количество клинических исследований и разработку новых молекул, именно рациональный выбор последовательности терапии и комбинированные подходы определят, в какой мере потенциал этих препаратов позволит обеспечить длительный контроль над заболеванием.

Ключевые слова: антиген созревания В-клеток, биспецифические антитела, Т-клетки с химерным антигенным рецептором, множественная миелома, Т-клеточный энгейджер

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology
Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

BISPECIFIC ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Abstract.

Bispecific antibodies have reshaped the therapeutic landscape for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM), complementing proteasome inhibitors, IMiDs, and anti- CD38 antibodies and competing with BCMA-directed CAR- T cells. In this review, we discuss the structure, mechanisms of action, and clinical data for currently approved and emerging T- cell redirecting antibodies and discuss practical questions around sequencing with CAR- T therapy, toxicity mitigation, and resistance. Bispecific T- cell engagers have shown high response rates in early relapse, as well as multidrug- refractory disease and post- CAR- T relapse, but are limited by continuous dosing, infections, hypogammaglobulinemia, cytopenias, cytokine release syndrome (CRS), and neurologic toxicity. We review emerging concepts in resistance like T- cell exhaustion, antigen loss, soluble BCMA, and extramedullary disease and discuss strategies to enhance efficacy, including combinations with anti- CD38 antibodies and IMiDs. Bispecific an- tibodies have become indispensable in relapsed myeloma, and for patients who are ineligible for or relapse after CAR- T therapy. With multiple clinical trials and new molecules in development, rational sequencing and combination approaches will determine

how far their promise translates into durable disease control.

Keywords: B- cell maturation antigen, bispecific antibodies, chimeric antigen receptor T- cells, multiple myeloma, T- cell engager

Введение. Множественная миелома (ММ) – опухолевое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных клеток, обусловленной хромосомными нарушениями, патологией стромального микроокружения и присутствием моноклонального протеина в крови/моче. Заболеваемость ММ составляет не более 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – ≈70 лет [1]. За последнее десятилетие подходы к лечению претерпели кардинальные изменения: наряду с уже применяемыми таргетными и иммуномодулирующими препаратами стали использоваться новые методы иммунотерапии, такие как CAR-T-клетки, конъюгаты гуманизированных антител и биспецифические антитела [2]. Быстрое одобрение четырех новых биспецифических антител ознаменовало начало новой эры в лечении ММ. Несмотря на эти достижения, для ММ по-прежнему характерны неизбежные рецидивы и рефрактерность к терапии; при этом длительность ремиссий постепенно сокращается, а ответа уровня «очень хороший частичный ответ» (охЧО) или лучше удается достичь лишь небольшой части пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (РРММ) заболеванием [2–4]. Это стимулировало разработку новых препаратов, среди которых прорывом стала CAR-T-терапия. Однако ее широкое применение ограничивается высокой стоимостью, проблемами с доступностью и длительными сроками производства.

Пациенты с ММ с рефрактерностью к препаратам трех и пяти классов, сталкиваются с неблагоприятным прогнозом: выживаемость зачастую составляет менее одного года [4; 5]. Для пациентов пожилого возраста, ослабленных больных или лиц с быстро прогрессирующим заболеванием, которым не показана CAR-T-терапия, биспецифические антитела представляют собой эффективный и доступный вариант лечения.

Цель настоящей работы. Представить читателю результаты применения различных биспецифических антител в лечении больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные применению биспецифических антител в лечении больных множественной миеломой. Поисковые запросы включали антиген созревания В-клеток, биспецифические антитела, Т-клетки с химерным антигенным рецептором, подходы к тяжело предлеченным больным множественной миеломой, CAR-T-терапия. Статьи исключались, если они не имели отношения к теме исследования, если использовались устаревшие схемы лечения, отсутствовали данные о выживаемости без прогрессии или общей выживаемости. Полученные результаты включали отношение рисков (HR) для ВБП и ОВ и/или 95% доверительный интервал (CI). Для изучения отобраны 70 работ, опубликованных в течение последних 5 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с их высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники.

Результаты

Структура и механизм действия биспецифических антител

Биспецифические антитела (BsAbs) одновременно связываются с опухолевым антигеном и поверхностной молекулой Т-клетки, перенаправляя цитотоксические Т-лимфоциты на злокачественные плазматические клетки. Биспецифические молекулы (к которым относятся и BsAbs, и биспецифические активаторы Т-клеток – BiTEs) работают как «мост». У такой молекулы два разных участка связывания: один нацелен на антиген на поверхности опухолевой клетки (например, CD19, CD20, CD33, BCMA или другие), а другой – на молекулу (чаще всего CD3), которая присутствует на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов. Когда антитело одновременно связывает и то, и другое, оно физически сближает Т-клетку и опухолевую клетку, формируя иммунологический (или цитотоксический) синапс.

В норме Т-клеточный рецептор (TCR) распознаёт антиген только в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC). Однако при введении BsAbs иммунный ответ не ограничен рецепторами главного комплекса гистосовместимости, поскольку это аутологичные Т-клетки, и не требуют дополнительной костимуляции. Биспецифические антитела позволяют активировать Т-клетку напрямую, минуя эту зависимость. После образования такого синапса Т-клетка активируется. Она начинает секретировать цитотоксические вещества: перфорин (он встраивается в мембрану опухолевой клетки и формирует канал, приводя к лизису) и гранзимы (они проникают внутрь и запускают в клетке программу апоптоза). В итоге опухолевая клетка погибает [2; 6]. Таким образом, биспецифические молекулы, включая биспецифические антитела и биспецифические молекулы, вовлекающие Т-клетки (BiTEs), стимулируют иммунные клетки к лизису клеток множественной миеломы (ММ) за счет одновременного связывания антигенов на клетках ММ и на иммунных эффекторных клетках, сближая эти клетки друг с другом. Активность биспецифических антител стимулирует дифференцировку Т-клеток в популяции, реагирующих на опухоль, и клетки памяти; это приводит к пополнению костного мозга функциональными CD8+-клетками, снижению числа иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (Treg) и восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза при множественной миеломе [7].

Биспецифические антитела получают путем слияния гибридом, химической конъюгации Fab-

фрагментов антител [8] или методами рекомбинантной генной инженерии [9]. Их принято подразделять на молекулы, подобные IgG, и биспецифические молекулы, вовлекающие Т-клетки (T-cell engagers). Молекулы, подобные IgG, по своей структуре напоминают нативные антитела класса IgG. Модификации Fc-домена позволяют предотвратить неспецифические иммунные эффекты, такие как антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC), комплементзависимая цитотоксичность (CDC) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) [1; 2; 10].

Платформа BiTEs объединяет два одноцепочечных вариабельных фрагмента (scFv) с помощью пептидного линкера: один из них нацелен на опухолевый антиген, а другой – на CD3. scFv – это синтетический фрагмент антитела, в котором вариабельные домены тяжёлой и лёгкой цепей соединены пептидной цепью, обычно длиной 10–25 аминокислот. В молекуле BiTEs два таких scFv-домена связаны между собой гибким пептидным линкером. Малый размер молекулы способствует проникновению в опухоль и взаимодействию с Т-клетками, однако быстрое выведение из организма требует проведения непрерывной инфузии [11].

Термин «биспецифическое антитело» является собирательным обозначением для любой конструкции, созданной для связывания двух различных антигенов. С точки зрения структуры к ним относятся молекулы формата IgG-подобных антител и молекулы формата BiTEs. В рамках этой категории термин «активатор Т-клеток» (TCE – T-cell engager / Т-клеточный энгейджер) применяется конкретно к тем биспецифическим молекулам, которые объединяют домен, связывающийся с опухолевым антигеном, и домен, связывающийся с CD3, тем самым перенаправляя цитотоксические Т-клетки на злокачественную клетку [12].

Препараты, рассматриваемые в данной статье (теклистамаб, элранатамаб, талкетамаб, цевостамаб, ISB 1342), представляют собой биспецифические активаторы Т-клеток, нацеленных на CD3. В настоящее время одобрены четыре биспецифических антитела для лечения миеломы (таблица 1), которые обсуждаются ниже.

Таблица 1

Эффективность биспецифических антител, одобренных для применения при множественной миеломе

	Теклистамаб	Талкветамаб	Элранатамаб	Линвоселтамаб
Название трайла	MajesTEC-1	MonumenTAL-1	MagnetisMM-3	LINKER-MM1
Таргет	BCMA	GPRC5D	BCMA	BCMA
Число больных, n	165	130	123	282
Медиана возраста (диапазон)	64 (33–84)	69 (34–84)	68 (36–89)	70 (37–91)
Медиана предыдущих линий терапии (диапазон	5	6 (2–17)	5 (2–22)	5 (2–16)
Тройная рефрактерность, (%)	76,6	75	96,7	96-97
Пента-рефрактерность, (%)	30,3	25	42,3	33-56
Высокий цитогенетический риск, (%)	25,7	16	25,2	46
Экстрамедуллярная плазмоцитома, (%)	28	32	31,7	19
Медиана наблюдения (диапазон), мес.	14,1	11,7 (доза 405 мкг) 4,2 (доза 800 мкг)	14,7 (0,2–25,1)	14,3 (0,2–38,4)
Общая частота ответа (95%CI)	63%	-	61% (95% CI: 51,8–69,6)	70,9
Медиана ДО, мес.	18,4	10,2 (доза 450 мкг 7,8 (доза 800 мкг)	Не достигнута	29
Медиана ВБП, мес.	11,3	1. 7,5 (для когорты 1 раз в неделю 2. 11,9 (1 раз в 2 недели) 3. 5,1 (для когорт с предшествующей терапией препаратами, перенаправляющими Т-клетки - TCR – T-cell redirecting)	-	Не достигнута

Способ введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Внутривенно
Частота приема (после постепенного увеличения дозы)	1 раз в неделю	1 раз в 2 недели	Один раз в неделю, затем раз в две недели у отвечающих	Раз в неделю (3–14 недели), раз в две недели после 16-й недели. Если получен охЧО или лучше – 1 раз в 4 недели

Теклистамаб

Теклистамаб – это биспецифическое антитело (гуманизированное, с Fc-фрагментом IgG), которое связывается с рецептором CD3 на Т-клетках и антигеном созревания В-лимфоцитов (BCMA) на клетках миеломы. В октябре 2022 года препарат получил одобрение FDA на основании результатов исследования фазы 1/2 MajesTEC-1 (NCT03145181), проведенного с участием взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (РРММ), ранее получивших не менее четырех линий (медиана 5) терапии (включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и моноклональное антитело к CD38) [13]. Средний возраст пациентов 64 года (диапазон 33-84 года) и 58% участников были мужчинами. Среди 165 пациентов, получавших теклистамаб, у 77,6% наблюдалось заболевание, рефрактерное к препаратам трех основных классов (медиана – пять предшествующих линий терапии). Использовалось ступенчатое увеличение разовой дозы теклистамаба от 0,3 до 720 мкг/кг внутривенно и от 80 до 3000 мкг/кг подкожно. Премедикация применялась только для ступенчатых доз и первой полной дозы. При медиане периода наблюдения 14,1 месяца общая частота ответа (ОЧО) составила 63,1%, при этом у 39,4% пациентов (65 из 165) был достигнут полный ответ (ПО) или более глубокий ответ, в том числе у пациентов высокого риска и с пента-рефрактерностью. У 44 пациентов (26,7%) не было выявлено минимальной остаточной болезни (МОБ); доля пациентов с отсутствием МОБ (МОБ-негативный статус) среди тех, у кого был достигнут полный ответ или лучший результат, составила 46%. Медиана длительности ответа (ДО) составила 18,4 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 11,3 месяца. К числу частых нежелательных явлений относился синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), наблюдавшийся у 72,1% пациентов (3-я степень тяжести – у 0,6%; случаев 4-й степени не зафиксировано). Все пациенты получали поддерживающие меры, 36% пациентов был назначен тоцилизумаб. Все случаи СВЦ полностью разрешились без прекращения основного лечения. Нейтропения отмечалась у 70,4% пациентов, причем в 64,2% случаев она соответствовала 3-й или 4-й степени тяжести. Было зарегистрировано пять случаев синдрома нейротоксичности, ассоциированного с патологической активацией иммунных клеток в ЦНС (ICANS), что составило 3% от общего числа пациентов; все случаи соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести. Частым нейротоксическим событием была головная боль, которая наблюдалась у 8% пациентов. Данное исследование продемонстрировало глубокие и стойкие ответы у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, ранее получавших терапию препаратами трех основных классов [13].

Результаты реальной клинической практики, полученные C. Riedhammer at al. в ходе наблюдения за 123 пациентами с РРММ, выявили ОЧО на уровне 59,3% и ВБП, равную 8,7 месяцев, что подтверждает результаты клинического исследования MajesTEC-1. Важно отметить, что у пациентов, ранее получавших терапию CAR-T (ide-cel), направленную на BCMA (21/123), длительность ответа была сопоставима с таковой у пациентов, не получавших предварительного лечения, хотя частота объективного ответа в группе предварительной терапии CAR-T была ниже (33%, медиана ДО – 1,8 месяцев). Анализ в подгруппах выявил статистически значимо более низкие показатели ОЧО и медианы ВБП у пациентов с экстрамедуллярным поражением (37% / 2,1 месяца) и/или стадией ISS III (37% / 1,3 месяца). Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции и цитопения 3-й степени тяжести и выше. Таким образом, было установлено, что профиль эффективности и безопасности теклистамаба в условиях реальной клинической практики сопоставим с результатами, полученными в ходе регистрационного клинического исследования [14].

Элранатамаб

Элранатамаб – это гуманизированное биспецифическое антитело класса IgG2a, получившее одобрение по ускоренной процедуре в августе 2023 года по результатам исследования II фазы MagnetisMM-3 (NCT04649359). Препарат был одобрен для применения у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (ММ). Всего в когорту А исследования MagnetisMM-3 было включено 123 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ММ, у которых не было предшествующей терапии, направленной против BCMA. Это была тяжело предлеченная популяция: в среднем пациенты получили около пяти линий терапии, и у большинства заболевание было рефрактерным к трём основным

классам противомиеломных препаратов (ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и моноклональное антитело к CD38). Пациенты получали элранатамаб в полной дозе подкожно после введения двух начальных доз (step-up dosing). Первичная конечная точка, общая частота ответа, была достигнута у 61% (75/123) пациентов. Пациенты с устойчивым ответом были переведены на режим введения препарата один раз в две недели; при этом у 80% (40/50) из них ответ сохранялся более 6 месяцев. При медиане наблюдения 14,7 месяцев вторичные конечные точки (медиана продолжительности ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость) не были достигнуты. Пятнадцатимесячные показатели составили 71,5%, 50,9% и 56,7% соответственно. К числу нежелательных явлений (любой степени тяжести и 3–4-й степени) относились инфекции (69,9% и 39,8% соответственно), синдром высвобождения цитокинов (57,7% и 0%), анемия и нейтропения. Было показано, что переход на режим введения один раз в две недели повышает профиль безопасности без снижения эффективности [15].

Линвоселтамаб

Линвоселтамаб – это антитело, нацеленное на BCMA и CD3, которое изучается в рамках клинического исследования LINKER-MM1 (NCT03761108) [12,16]. Это исследование фазы 1/2, в котором на этапе фазы 1 оценивалась эскалация дозы при подкожном и внутривенном введении. Фаза 2 включала три когорты: применение низких доз, применение высоких доз и профилактическую терапию антагонистами рецепторов интерлейкина-6 после введения высоких доз линвоселтамаба. В исследование вошли пациенты с РРММ, ранее получавшие терапию препаратами трех основных классов и ≥ 3 линий терапии, либо имеющих рефрактерность к препаратам трех основных классов. Для оценки эффективности препарата в контексте данных исследования LINKER-MM1 когорта пациентов, получавших линвоселтамаб в дозе 200 мг (n = 105) в рамках фазы 2, была сопоставлена с международной группой внешнего контроля (группа реальной клинической практики, получавших стандартную терапию). В эту группу вошли 203 пациента из медицинских центров – участников Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG); отбор проводился на основании анализа медицинской документации с учетом критериев включения в исследование LINKER-MM1. Наиболее распространенными схемами лечения на момент включения в анализ были: CAR-T-терапия (11,3%); конъюгат антитело-препарат (ADC), направленный против BCMA (10,3%); карфилзомиб, помалидомид, дексаметазон (7,9%); любое моноклональное антитело к CD38, помалидомид, дексаметазон (5,4%); а также циклофосфамид, помалидомид, дексаметазон (4,9%).

По результатам 2 фазы, показатель ОЧО был выше в когорте пациентов, получавших линвоселтамаб (69,5%), по сравнению с когортой, получавшей иную терапию (43,4%). Наблюдался более глубокий ответ по сравнению с когортой пациентов, получавших стандартную терапию в условиях реальной клинической практики (62,9% против 20,8%); при этом взвешенное отношение шансов (HR) составило 6,4 (95%CI: 4,3–8,9; p < 0,001). Среди пациентов, достигших ПО или лучше, выполнено исследование на наличие МОБ, 93% (25 из 27) имели отрицательный статус по МОБ. Медиана ДО в когорте пациентов, получавших линвоселтамаб, не была достигнута, тогда как в когорте, получавшей иную терапию в условиях реальной клинической практики, она составила 12,7 месяца.

Высокие показатели ОЧО наблюдались в различных этнических группах, включая чернокожих или афроамериканцев (85%, 17 из 20), пациентов в возрасте 75 лет и старше (71%, 22 из 31), пациентов с цитогенетическими нарушениями высокого риска (67%, 31 из 46), пациентов со стадией заболевания III по системе ISS (62%, 13 из 21) и пациентов с экстрамедуллярным поражением (ЭМП) (52%, 10 из 19). В ретроспективном анализе частота объективного ответа в группе, получавшей линвоселтамаб 200 мг (69,5%), сравнивалась с группами стандартной терапии, основанной на терапии CAR-T-клетками или антителами к BCMA-конъюгатам на исходную дату, при этом ОЧО составила 48,0% для пациентов, получавших терапию CAR-T-клетками или антителами к BCMA-конъюгатам на исходную дату, и 41,7% для тех, кто ее не получал. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в когорте пациентов, получавших линвоселтамаб, не была достигнута, тогда как в группе сравнения составила 6,0 мес., что соответствовало статистически значимому взвешенному отношению рисков (wHR), равному 0,33 (95%CI: 0,28–0,40; p < 0,001), в пользу линвоселтамаба. Медиана общей выживаемости в когорте пациентов, получавших линвоселтамаб, составила 27,8 месяца, тогда как в когорте, получавшей стандартную терапию в условиях реальной клинической практики, этот показатель составил 25,1 месяца; взвешенное отношение рисков (wHR) при этом равнялось 0,72 (95%CI: 0,58–0,98; p = 0,020) в пользу линвоселтамаба.

Нежелательные явления включали СВЦ у 46% пациентов (35% – 1-й степени, 10% – 2-й степени, 1% – 3-й степени) и нейротоксичность (ICANS) (любой степени – 8%; 3-й степени – у трех пациентов; 4-й степени не зафиксировано); инфекции возникли у 73% пациентов (34% – 3-й или 4-й степени). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени, возникшими на фоне лечения линвоселтамабом, были нейтропения (40%) и анемия (31%).

2 июля 2025 года препарат линвоселтамаб получил одобрение FDA для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших не менее четырех линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и моноклональное анти-

тело к CD38. Основанием для одобрения послужили результаты исследования LINKER-MM1 (препарат в дозе 200 мг).

Талкветамаб

Талкветамаб, в отличие от трех других одобренных биспецифических антител, не нацелен на антиген BCMA. Это гуманизированное биспецифическое антитело класса IgG4 (формат DuoBody) со структурой на основе IgG4 (скаффолдом – трёхмерным каркасом, который создаёт микросреду для клеток: помогает им прикрепиться, мигрировать, пролиферировать и в итоге восстанавливать ткань) и полиакриловой кислоты (ПАК), которое связывается с рецептором GPRC5D (G-protein-coupled receptor class C group 5 member D) на клетках-мишенях и с эпсилон-цепью (ε) молекулы CD3 Т-лимфоцитов. Препарат получил одобрение в августе 2023 года на основании результатов исследования MonumenTAL-1 (фаза 1: NCT03399799, фаза 2: NCT04634552) [17].

В рамках второй фазы исследования MonumenTAL-1 талкветамаб получали 288 пациентов: 143 пациента – в дозе 0,4 мг/кг еженедельно, 145 пациентов – в дозе 0,8 мг/кг один раз в две недели [18]. Пациенты, вошедшие в исследование, должны были быть рефрактерными или прогрессирующими на фоне стандартной терапии (фаза 1) либо иметь не менее трёх предшествующих линий лечения, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий препарат и антитело к CD38 (фаза 2). Из них 51 пациент ранее получал терапию, направленную на перенаправление Т-клеток (71% – CAR-T-терапия, 35% – биспецифические антитела, 6% – оба вида терапии). В когортах, получавших лечение еженедельно, каждые 2 недели, а также в когорте пациентов с предшествующей терапией, направленной на перенаправление Т-клеток, медиана числа предшествующих линий терапии составила 5–6; доля пациентов с рефрактерностью к препаратам трех основных классов (triple-class refractory) составила 74%, 69% и 84% соответственно, а с рефрактерностью к пяти препаратам (penta-drug refractory) – 29%, 23% и 41%; предшествующую терапию белантамабом мафодотином получали 15%, 11% и 12% пациентов. В когорте пациентов с предшествующей терапией, направленной на перенаправление Т-клеток, 71% получали CAR-T-терапию, 35% – биспецифические антитела (BsAbs), а 6% – оба вида лечения.

Частота общего ответа составила 74% в группе еженедельного введения и 73% в группе введения раз в две недели. Очень хороший частичный ответ или лучше наблюдался у 59% (еженедельное введение) и 57% (введение раз в две недели) пациентов. У пациентов, ранее получавших терапию, направленную на перенаправление Т-клеток, ОЧО составила 63%, а частота охЧО – 53% (медиана периода наблюдения – 11,8 месяца). Показатель ОЧО был сопоставим в различных подгруппах, включая пациентов с исходной стадией III по системе ISS, различным цитогенетическим риском, разным количеством предшествующих линий терапии и применения белантамаба мафодотина (конъюгат гуманизированного моноклонального антитела, таргетированного на В-клеточный антиген созревания и нагруженного цитотоксическим монометилауристатином фенилаланином). У пациентов с плазмоцитомами на исходном уровне ОЧО составила 49% в обеих группах. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5, 11,9 и 5,1 месяца в группах еженедельного введения, введение раз в две недели и группе пациентов, ранее получавших терапию, направленную на перенаправление Т-клеток, соответственно. К числу частых нежелательных явлений (соответственно в указанных группах) относились: СВЦ – 79%, 75% и 77%; изменения со стороны кожи – 56%, 71% и 60%; изменения со стороны ногтей – 54%, 53% и 61%; дисгевзия – 48%, 50% и 61%; инфекции наблюдались у 58%, 65% и 71% пациентов (3/4-й степени тяжести: 22%, 16% и 26%). Синдром нейротоксичности, ассоциированный с эффекторными клетками иммунной системы (ICANS), наблюдался у 11%, 11% и 3% пациентов. У пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, прошедших интенсивное предварительное лечение, наблюдалась общая частота ответов на лечение равная 70%, при этом отмечался приемлемый профиль безопасности и глубокие ответы, даже в случаях, когда ранее проводилась терапия, направленная на перенаправление Т-клеток [18].

Разрабатываемые биспецифические антитела

Другие биспецифические препараты, нацеленные на BCMA, GPRC5D и другие антигены, демонстрируют перспективность и находятся на различных стадиях клинической разработки.

Цевостамаб

Цевостамаб – это биспецифическое антитело на основе IgG1, которое связывается с гомологом Fc-рецептора 5 (FcRH5) на клетках миеломы и с CD3 на Т-лимфоцитах. FcRH5 избирательно экспрессируется клетками В-клеточного ряда (причем на клетках множественной миеломы уровень экспрессии достигает почти 100%); его экспрессия не зависит от предшествующей терапии и оказывается более высокой у пациентов с цитогенетическими нарушениями высокого риска. Согласно обновленным данным продолжающегося исследования I фазы (NCT03275103), представленным на конференции ASH 2024, 167 пациентов получали цевостамаб в целевой дозе 160 мг с использованием схем введения с одно-, двух- или трехэтапным повышением дозы; медиана длительности наблюдения составила 11,3 месяца. Цевостамаб (в виде внутривенной инфузии) вводился в рамках 21-дневных циклов. В когортах SS промежуточная доза (0,05–3,6 мг) вводилась в день 1 цикла, а целевая доза (0,15–198 мг) – в день 8 цикла. В когортах DS промежуточные дозы вводились в дни 1-й (0,3–1,2 мг) и 8-й (3,6 мг) цикла, а целевая доза (60–160 мг) – в день 15 цикла. При обеих схемах целевая доза вводится в

день 1 последующих циклов. Терапия цевостамабом продолжалась в течение 17 циклов, если не наблюдалось прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 6 (диапазон: 2–18); у 95,8% наблюдалась рефрактерность к препаратам трех основных классов (ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие средства, антитела к CD38), а у 73,7% – рефрактерность к пяти видам препаратов; 57% пациентов ранее получали терапию, направленную на BCMA. Ранее 28 пациентов (17,5%) получали ≥1 курс CAR-T-терапии, 13 пациентов (8,1%) – ≥1 курс терапии биспецифическими антителами, 27 пациентов (16,9%) – ≥1 курс терапии конъюгатами «антитело-препарат» (ADC), а 54 пациента (33,8%) – ≥1 курс терапии препаратами, нацеленными на BCMA. Медиана длительности наблюдения за пациентами, получившими лечение, составила 6,1 месяца [19,20].

Частота общего ответа при использовании цевостамаба составила 43,1% (72/167), в том числе: строгий полный ответ (сПО) – 6,6%, ПО – 6,6%, охЧО – 12,6%, частичный ответ (ЧО) – 17,4% (доля ответов уровня ≥ охЧО – 25,7%). Медиана длительности ответа составила 10,4 месяца. Частота объективного ответа была выше при дозе 160 мг (54,5%; 24 из 44 пациентов), чем при дозе 90 мг (36,7%; 22 из 60). При применении целевых доз, превышающих 90 мг, частота общего ответа была существенно ниже у пациентов, ранее получавших терапию, направленную на BCMA (30,2%; 29/96), по сравнению с пациентами, не получавшими ранее такой терапии (60,6%; 43/71); она составила 30,0% у пациентов, ранее получавших биспецифические антитела, и 33,3% – у пациентов, ранее получавших CAR-T-терапию. Медиана длительности наблюдения за всеми пациентами, ответившими на терапию (n = 61), составила 8,1 месяца; расчетная медиана ДО – 15,6 месяца (95%CI: 6,4–21,6). К числу частых нежелательных явлений относились СВЦ (74,3%; преимущественно 1–2-й степени тяжести, 3–4-й степени – у 1,8% пациентов), нейтропения (31,1%), кашель (30,5%), тошнота (28,1%) и анемия (23,4%). Большинство случаев синдрома высвобождения цитокинов наблюдалось в цикле 1 (87,2%), возникало в течение 24 часов после введения цевостамаба (70,5%) и разрешалось в течение 48 часов после начала (83,4%) терапии. У пациентов с СВЦ для купирования этого состояния применялись тоцилизумаб (в 43,8% случаев) и стероиды (в 25,8% случаев); оба препарата одновременно использовались в 18,0% случаев. В ходе исследования с эскалацией дозы при режиме SS (68 пациентов) доза 3,6 мг была определена как наиболее эффективная доза для введения в день 1-й цикла 1-го, позволяющая ограничить проявления СВЦ в цикле 1; при этом после введения препарата в день 8 цикла 1-го не было отмечено увеличения частоты или тяжести СВЦ, зависящего от целевой дозы. Аналогичным образом, в исследовании с эскалацией дозы при режиме DS (30 пациентов) доза 0,3/3,6 мг была определена как предпочтительная доза для введения в дни 1/8 первого цикла, позволяющая ограничить СВЦ в цикле. Синдром нейротоксичности наблюдался у 13,2% пациентов. Частота развития ICANS, ассоциированного с СВЦ, также была ниже в когорте, получавшей целевую дозу 0,3/3,6 мг (DS), по сравнению с когортой, получавшей целевую дозу 3,6 мг (SS) (4,5% [2/44] против 21,2% [18/85] соответственно). Инфекционные осложнения были зарегистрированы у 53,9% пациентов, при этом явления степени тяжести ≥ 3 отмечались в 19,2% случаев. Летальные нежелательные явления (5-й степени тяжести), связанные с лечением, произошли у 3 пациентов (1,8%). Примечательно, что в когорте, получавшей предварительную дозу препарата, частота СВЦ снизилась до 63,3% и ограничивалась 1–2-й степенью тяжести, что позволяет рассматривать данный режим дозирования как предпочтительный для будущих исследований комбинированной терапии [19, 20].

Этентамиг (ABBV- 383)

Этентамиг – это биспецифическое антитело, нацеленное на BCMA и CD3, характеризующееся двухвалентным связыванием с BCMA и низким сродством к CD3. Препарат продемонстрировал впечатляющую активность в ходе продолжающегося исследования фазы 1 (NCT03933735), включающего этапы эскалации дозы и расширения когорты, у пациентов с RRMM, получивших более трех линий предшествующей терапии и ранее не получавших лечения, направленного на BCMA [21]. Исследовались три уровня доз (20, 40 и 60 мг) с целью оценки безопасности и переносимости, а также (в качестве вторичной задачи) клинической активности. Лечение получили 220 пациентов (73 – на этапе эскалации дозы, 147 – на этапе расширения). В ходе фазы эскалации дозы, пациенты получали препарат ABBV-383 внутривенно (в/в) в фиксированной дозе с интервалом в 3 недели; продолжительность инфузии составляла 1–2 часа. Схемы с применением ступенчатого повышения дозы или вводных (прайминговых) доз не использовались. Перед введением ABBV-383 в рамках первого цикла пациентам проводили премедикацию дексаметазоном в дозе 10 мг в/в (однократно в 1-й день) или эквивалентным препаратом. Медиана длительности наблюдения составила 7,1, 12,2 и 24,2 месяца в когортах, получавших 20, 40 и 60 мг соответственно. При применении доз 40 и 60 мг этентамиг обеспечивал глубокие и стойкие ответы: частота общего ответа составила 64% (из них ≥ охЧО – 53%) в группе 40 мг и 60% (из них ≥ охЧО – 52%) в группе 60 мг. Медиана выживаемости без прогрессирования в когортах 40 и 60 мг составила 13,7 и 11,2 месяца соответственно, а доля пациентов с длительностью ответа ≥ 12 месяцев – 70% и 66% соответственно [21]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими на фоне лечения, были нейтропения (34% случаев – степень> 3) и анемия (16% случаев – степень> 3); на втором

месте по частоте находились инфекции, выявленные у 41% всех пациентов (5% случаев – степень> 3). Синдром высвобождения цитокинов развивался в день первой инфузии или на следующий день; медиана времени до его разрешения составила 1 день, так как в большинстве случаев наблюдались 1-я или 2-я степень тяжести (3% случаев – степень> 3). 17% пациентов (из когорты эскалации дозы > 40 мг) потребовалось введение тоцилизумаба. Таким образом, препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности с низкой аффинностью к CD3, что снизило количество случаев синдрома высвобождения цитокинов. Этентамиг имеет период полувыведения 12 дней, что позволяет применять его с интервалом в четыре недели. Это улучшает приверженность пациентов к лечению. В группе, получавшей 60 мг препарата с интервалом в четыре недели, частота объективного ответа составила 65%, а частота ≥ охЧО – 55%. Медиана выживаемости без прогрессирования и длительность ответа не были достигнуты при медиане периода наблюдения в 12,1 месяца.

Y150

Y150 – это биспецифическое антитело, нацеленное на CD38 и CD3, с асимметричной структурой типа IgG; оно содержит домен, связывающийся с CD38, и одноцепочечный фрагмент (scFv), специфичный к CD3, при этом общая конфигурация молекулы соответствует формату ScFv-Fab-IgG1. Для оценки способности биспецифического антитела, нацеленного на CD3, активировать Т-клетки, авторы проводили совместное культивирование клеток-эффекторов Jurkat-CD3-NFAT-RE-Luc и опухолевых клеток-мишеней. В присутствии биспецифического антитела Y150 Т-клетки Jurkat активируются при контакте с опухолевой клеткой-мишенью, опосредованном данным антителом. Однако, поскольку на поверхности клеток Jurkat-CD3-NFAT-RE-Luc экспрессируются как молекулы CD38, так и молекулы CD3, эти Т-клетки могут также подвергаться самоактивации под действием биспецифического антитела anti-CD38 × anti-CD3 вследствие перекрестного связывания двух Т-клеток Jurkat; это приводит к появлению неспецифического сигнала в данном анализе с использованием репортерного гена. Чтобы устранить эту неспецифическую интерференцию, использовали технологию CRISPR-Cas9 для нокаута гена CD38 в Т-клетках Jurkat, сохранив при этом стабильную экспрессию гена люциферазы под контролем регуляторного элемента NFAT-RE. После устранения экспрессии CD38 клетки Jurkat-4-3-F11 были использованы в анализе с применением различных опухолевых клеток-мишеней (NCI-H929, U266B1 и ARH77), различающихся по уровню экспрессии CD38. Была выявлена положительная корреляция между интенсивностью биолюминесцентного сигнала, возникающего при активации клеток Jurkat под действием Y150, и уровнем экспрессии CD38 в клетках NCI-H929, ARH77 и U266B1. Полученные данные свидетельствуют о том, что интенсивность сигнала репортерного гена, определяющая чувствительность анализа, зависит от уровня экспрессии CD38 на поверхности опухолевых клеток-мишеней. В связи с этим для разработки биологического анализа с использованием Y150 в качестве клеток-мишеней были выбраны клетки NCI-H929, характеризующиеся наиболее высоким уровнем экспрессии CD38 среди трех исследованных линий опухолевых клеток. В рамках клинического исследования I фазы (NCT05011097) препарат вводится внутривенно один раз в неделю в течение 4 недель. Ожидается, что биспецифический механизм действия, направленный на CD38, позволит преодолеть резистентность к даратумумабу [22].

EMB-06

EMB-06 – это четырехвалентное биспецифическое антитело, нацеленное на BCMA и CD3. Результаты продолжающегося клинического исследования I фазы продемонстрировали частоту развития синдрома высвобождения цитокинов на уровне 12% (все случаи – 1-й степени тяжести) и лишь один случай нейротоксичности в форме парестезии. К числу частых нежелательных явлений относились трансаминит (повышение уровня АЛТ – 18%, АСТ – 12%, ГГТ – 12%), повышение уровня щелочной фосфатазы (15%) и цитопения. При применении доз, превышающих 120 мг, наблюдалась общая частота ответа 100%. Однако среди всех пациентов, у которых оценивался ответ на терапию, показатель ОЧО составил 29% (9 из 31). Была отмечена дозопропорциональная фармакокинетика в диапазоне 0,2–120 мг, средний период полувыведения после однократного введения составил 4,4 дня. Также подтвердилась фармакодинамическая активность: перераспределение и активация Т-лимфоцитов, транзиторное высвобождение низких уровней цитокинов при дозах от 0,6 мг [23].

Форимтамиг (RG6234)

Форимтамиг – это антитело формата 2:1, нацеленное на антигены GPRC5D и CD3. Его активность и механизм действия были подтверждены в ходе исследования I фазы с эскалацией дозы, которое продемонстрировало противомиеломный эффект и активацию Т-клеток независимо от способа введения [24]. Обновленные результаты показали частоту общего ответа 71,4% и 60,4% в группах внутривенного и подкожного введения соответственно. Воздействие на мишень GPRC5D приводило к развитию токсических явлений, отчасти схожих с таковыми при применении талкветамаба, включая кожную сыпь, изменения со стороны волос и ногтей, инфекции и мукозит. Гематологические нежелательные явления наблюдались редко. Форимтамиг демонстрирует эффективность у пациентов с PPMM, ранее получавших многочисленные линии терапии. Ожидаются дополнительные данные этого исследования, а также результаты других испытаний, в которых форимтамиг оценивается в комбинации со стандартными методами лечения [25].

CS1-NKG2D

CS1-NKG2D – биспецифическое антитело, нацеленное на антиген CS1 (SLAMF7) на клетках миеломы и рецептор NKG2D на различных иммунных клетках. Рецептор NKG2D экспрессируется на ряде цитолитических иммунных клеток, в частности на NK-клетках и CD8+ Т-лимфоцитах. Авторы [26] выдвинули гипотезу, что воздействие на ММ с помощью биспецифического антитела, способного одновременно активировать как клетки врожденного, так и клетки адаптивного цитолитического иммунитета, может обеспечить выраженный противоопухолевый эффект. Идея в том, чтобы одновременно «сблизить» опухолевые клетки и иммунные эффекторы. Для этого сконструировали биспецифическое антитело: оно состоит из двух фрагментов (scFv – single-chain variable fragment). Один фрагмент нацелен на антиген CS1, который ассоциирован с миеломой, а второй – на рецептор NKG2D. Этот рецептор широко представлен на цитотоксических иммунных клетках: NK-клетках, CD8+ Т-клетках, γδ Т-клетках и NKT-клетках. Таким образом антитело формирует «иммунный синапс»: связывает миеломные клетки (через CS1) и иммунные клетки (через NKG2D), что приводит к активации последних и уничтожению опухоли. В исследованиях на мышиных моделях данное антитело индуцировало формирование иммунного синапса и лизис миеломных клеток. Биологические антитела CS1-NKG2D воздействовали на несколько типов иммунных клеток и, вызванная ими цитотоксичность была специфична как для CS1, так и для NKG2D. В экспериментах in vivo выживаемость была значительно увеличена при использовании биантитела CS1-NKG2D в ксенотрансплантационной модели мышей NOD-SCIDIL2γc−/− (NSG), в которую были имплантированы как человеческие периферические мононуклеарные клетки крови, так и линии клеток множественной миеломы [26].

AFM26

AFM26 – это четырехвалентное биспецифическое тандемное биантитело (TandAb), которое нацелено на одновременное связывание с двумя разными антигенами: BCMA (антиген созревания В-клеток) и CD16A (рецептор на поверхности натуральных киллерных (NK) клеток). Его основная задача – создать мост между NK-клетками и клетками множественной миеломы, экспрессирующими BCMA, тем самым активируя цитотоксичность NK-клеток против опухолевых клеток. Домен, специфичный к CD16A, перенаправляет естественные киллеры (NK-клетки) на лизис клеток-мишеней. Препарат демонстрирует специфическое и длительное связывание с рецепторами на поверхности клеток даже в присутствии поликлональных иммуноглобулинов. Он способен индуцировать антителозависимую цитотоксичность даже при низких концентрациях.

Клинические данные, полученные при лечении рецидивирующих/рефрактерных лимфом, продемонстрировали эффективность аллогенных NK-клеток в сочетании с биспецифическими агентами, вовлекающими клетки врожденного иммунитета, что подтверждает широкий потенциал иммунотерапии на основе NK-клеток. Адаптивные NK-клетки здоровых доноров можно размножать ex vivo для получения готового к применению продукта (ADAPT-NK), обладающего выраженной цитотоксической активностью и способностью распознавать клетки с отсутствием собственных молекул HLA (феномен «missing-self») через барьеры HLA-C. В данной работе авторы [27] представляют оптимизированный биспецифический агент на основе аффибоди (а не классическое антитело), который в одной молекуле «цепляется» сразу за две мишени, предназначенный для одновременного связывания с CD16a на NK-клетках и BCMA на клетках ММ, в сочетании с клетками ADAPT-NK в качестве потенциального метода лечения множественной миеломы. Анализ цитотоксичности методом проточной цитометрии с использованием NK-клеток здоровых доноров и панели клеточных линий ММ с различным уровнем экспрессии BCMA показал эффективный лизис опухолевых клеток. При совместном использовании с клетками ADAPT-NK данный биспецифический агент обеспечил выраженное уничтожение клеток ММ в ходе 48-часового анализа цитотоксичности в реальном времени при соотношении эффектор/мишень 2:1 и несовместимости по локусу HLA-C [27].

Текущее применение биспецифических антител

Эффективность современных методов терапии первой линии при ММ сместила фокус внимания при разработке новых классов препаратов на случаи заболевания с множественными предшествующими линиями терапии, а также на рецидивирующие и рефрактерные формы. В связи с этим большинство ранних исследований биспецифических антител касалось пациентов с продвинутой стадией ММ. Первоначально биспецифические антитела применялись преимущественно при рефрактерном заболевании для пациентов, получивших не менее четырех предшествующих линий терапии и имевших рефрактерность к моноклональным антителам против CD38, двум иммуномодулирующим препаратам (IMiD) и двум ингибиторам протеасомы (пента-рефрактерность) [28]. Однако более поздние исследования продемонстрировали впечатляющие результаты применения биспецифических антител (как в монорежиме, так и в комбинации) на этапе раннего рецидива (после 1–3 предшествующих линий терапии). В результате практика применения биспецифических антител сместилась в сторону лечения первого и второго рецидивов, что стало существенным изменением по сравнению с периодом их первоначального одобрения.

В рамках исследования III фазы MajesTEC-3 (NCT05083169) 587 пациентов с рецидивирующей миеломой (получивших ранее 1–3 линии терапии)

были рандомизированы в группы лечения теклистамабом в сочетании с подкожным введением даратумумаба (Tec-Dara, n = 291) или схемой по выбору исследователя, включавшей даратумумаб и дексаметазон в комбинации с помалидомидом или бортезомибом (DPd/DVd, n = 296) [29]. При медиане периода наблюдения 34,5 месяца терапия Tec-Dara обеспечила значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП): HR 0,17 (95% CI: 0,12–0,23; p < 0,0001); медиана не была достигнута в группе Tec-Dara против 18,1 месяца в группе сравнения; доля пациентов без прогрессирования через 36 месяцев составила 83,4% против 29,7% соответственно; преимущество данной схемы наблюдалось во всех подгруппах (Рисунок 1).

Показатели глубины ответа также были выше в группе Tec-Dara: частота достижения полного ответа (ПО) или лучше (≥ПО – 81,8% против 32,1% HR 9,56); общая частота ответа – 89,0% против 75,3% (OR 2,65); частота достижения МОБ-негативности (порог чувствительности 10^{-5}) – 58,4% против 17,1% (OR 6,78); во всех случаях p < 0,0001. Также было отмечено значительное увеличение общей выживаемости (ОВ): доля живых пациентов через 36 месяцев составила 83,3% против 65,0% (HR 0,46; p < 0,0001). Синдром высвобождения цитокинов наблюдался у 60,1% пациентов, получавших терапию комбинацией теклистамаба и даратумумаба (Tec-Dara); во всех случаях он соответствовал 1–2-й степени тяжести и разрешался без рецидивов после завершения первого цикла лечения. Инфекционные осложнения при использовании Tec-Dara встречались чаще (96,5% против 84,1% случаев любой степени тяжести; 4,6% летальных исходов, связанных с инфекцией), однако большинство случаев смерти от инфекций произошло на раннем этапе – до внесения в протокол изменений, предписывающих заместительную терапию иммуноглобулинами, после чего смертность от инфекций резко снизилась. Эти результаты послужили основанием для одобрения применения комбинации теклистамаба и даратумумаба при рецидивирующей миеломе у пациентов, ранее получивших как минимум одну линию терапии [29].

Схема Tec-Dara (теклистамаб в сочетании с даратумумабом) изучалась преимущественно у пациентов, ранее не получавших даратумумаб. В то же время у пациентов с рецидивирующей миеломой, ранее получавших даратумумаб (1–3 линии предшествующей терапии), монотерапия теклистамабом продемонстрировала преимущество по сравнению со схемами PVd (помалидомид, бортезомиб, дексаметазон) или Kd (карфилзомиб и дексаметазон): показатель ВБП через 18 месяцев составил 69,8% против 26,9% (p < 0,001). Показатели общей выживаемости также оказались выше: 79,2% против 68,6% через 18 месяцев соответственно (p = 0,002). Результаты этого исследования демонстрируют значимость монотерапии биспецифическим препаратом при раннем рецидиве и имеют особое значение для пациентов, рефрактерных к даратумумабу.

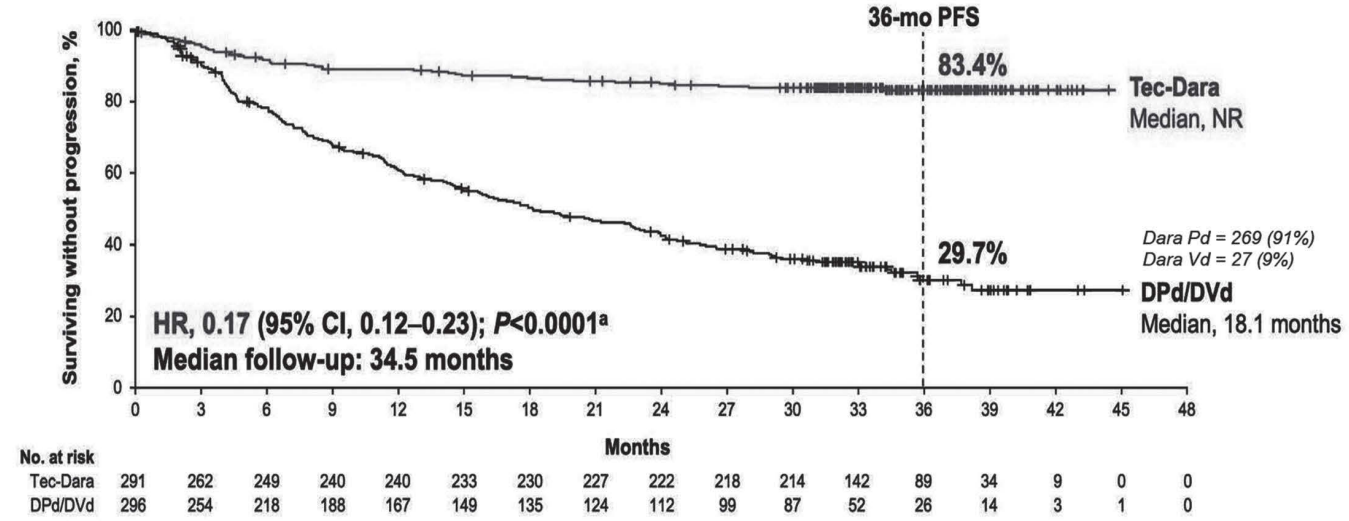


***Рисунок 1**. Выживаемость без прогрессирования. Клиническое исследование III фазы MajesTEC-3: Теклистамаб+даратумумаб (Tec-Dara) vs стандартной терапии (Dara-Pd: даратумумаб+помалидомид+дексаметазон, Dara-Vd: даратумумаб+бортезомиб+дексаметазон)*

***Примечание.** Больные, получившие 1–3 предшествующие линии терапии, включая ингибиторы протеасомы (ИП) и леналидомид; чувствительность к антителам к CD38 (т. е. отсутствие предшествующего применения или рефрактерности); доля пациентов, получавших даратумумаб: 5,3% (общая выборка). Повышенная доза теклистамаба – 3 мг/кг (начиная с 3-го цикла); отмена дексаметазона после 8-го дня 1-го цикла (подробности в тексте).*

Недавние данные рандомизированного контролируемого исследования показали, что комбинации талкветамаба (талкветамаб с помалидомидом, а также талкветамаб с даратумумабом и помалидомидом) обеспечивают значительное увеличение ВБП по сравнению со схемой DPd у пациентов с рецидивирующей миеломой (после 1–3 линий предшествующей терапии). Эти результаты свидетельствуют о том, что талкветамаб может служить дополнительной опцией при раннем рецидиве; однако, учитывая профиль побочных эффектов препарата, его применение в данной ситуации обычно рекомендуется рассматривать после проведения терапии, направленной против BCMA [30].

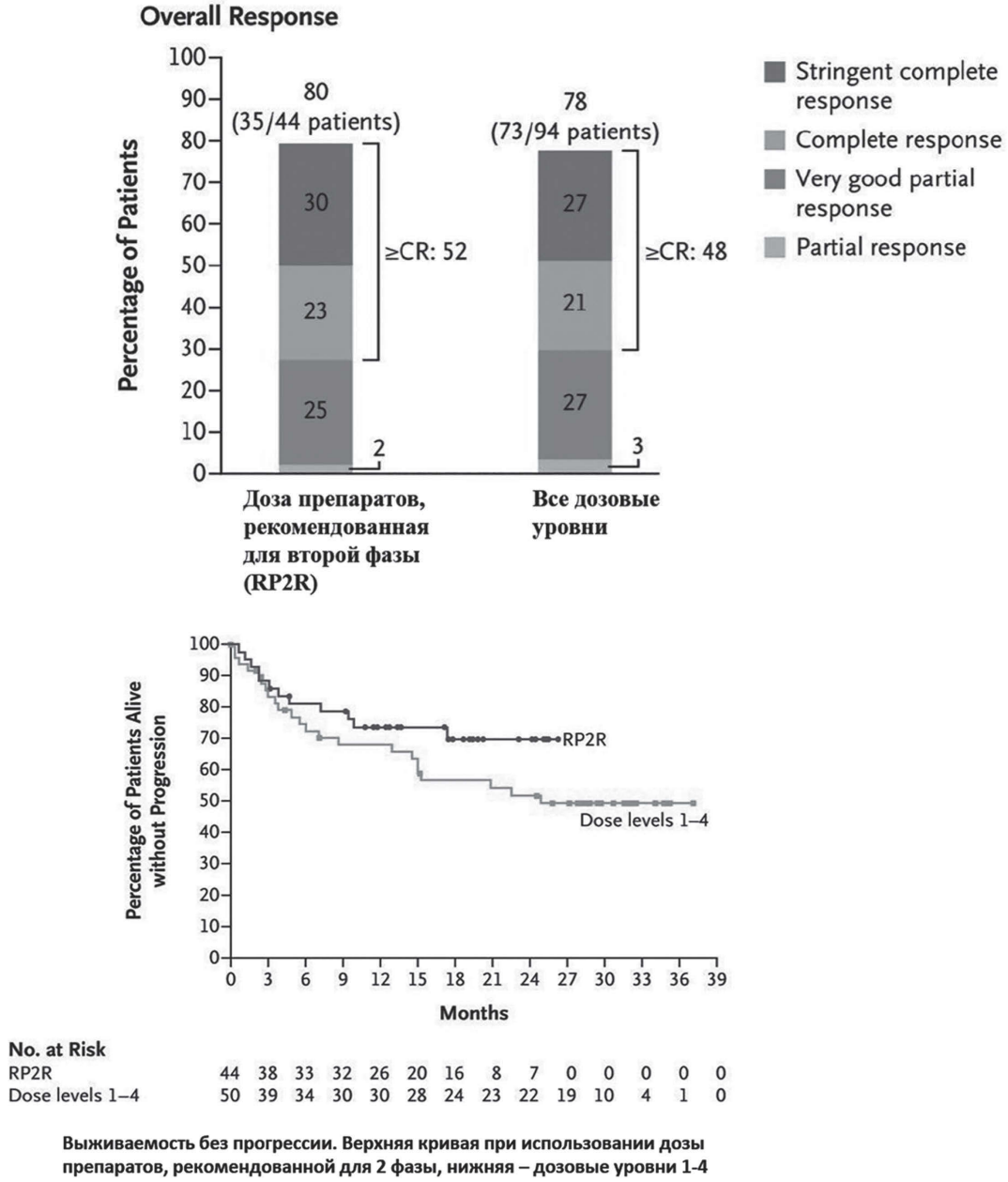
В ходе многоцентрового ретроспективного анализа [31], также была продемонстрирована эффективность талкветамаба в качестве «мостиковой» терапии перед применением CAR-T-клеточных препаратов, нацеленных на BCMA (цилтакабтаген аутолейцел - цилта-цел или идекабтаген виклейцел - идецел), у 134 пациентов с миеломой, ранее получавших несколько линий терапии. У 88% этих пациентов, большинство из которых не соответствовали критериям включения в регистрационные исследования CAR-T-терапии, удалось быстро взять заболевание под контроль и перейти к инфузии CAR-T-клеток; при этом наблюдался благоприятный профиль токсичности, а случаев СВЦ 3-й степени и выше не было зафиксировано. Результаты после проведения CAR-T-терапии оставались высокими: ОЧО составила 88%, а частота ПО – 54%. Применение талкветамаба также коррелировало со стойким снижением уровня растворимого BCMA (sBCMA) и пиковой экспансией CAR-T-клеток примерно на 14-й день, что подтверждает целесообразность использования этого препарата как эффективной и малотоксичной последовательной «мостиковой» терапии перед применением CAR-T-препаратов, нацеленных на BCMA [30].

Весьма интересны данные первого исследования по изучению комбинации теклистамаба и талкветамаба (фаза 1b, RedirecTT-1). В данное исследование II фазы было включено 90 пациентов с резистентной к терапии экстрамедуллярным заболеванием; медиана периода наблюдения составила 12,6 месяца [31]. Комбинированная терапия обеспечила высокую общую частоту ответа – 79% (95% CI: 69–87). Этот показатель превышает исторические данные по ОЧО, полученные при применении монотерапии у пациентов с ЭМЗ. У пациентов наблюдались глубокие и стойкие ответы. Доля пациентов, у которых ответ сохранялся в течение как минимум 12 месяцев, составила 64% (95% CI: 48–76). Важно отметить, что расчетная выживаемость без прогрессирования через 12 месяцев составила 61% (95% CI: 50–71); это значимый результат, поскольку ни один из ранее применявшихся методов лечения ЕМЗ не демонстрировал показатель ВБП, превышающий один год. Общая выживаемость через 12 месяцев составила 74% (95% CI: 63–83). На основании этих данных комбинация талкветамаба и теклистамаба рассматривается как вариант для быстрого взятия заболевания под контроль у пациентов с распространенным ЭМЗ [32]. Еще более значимы результаты исследования фазы 1b–2, в котором оценивалась эффективность и безопасность комбинации талкветамаба и теклистамаба у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой [Cohen Y.C. et al., 2025]. В исследовании приняли участие 94 пациента, из которых 44 получали дозу, рекомендованную для второй фазы (RP2R). Комбинированная терапия продемонстрировала высокую частоту глубоких и стойких клинических ответов у пациентов, у которых стандартные варианты лечения перестали работать. Медиана периода наблюдения составила 20,3 месяца, 12-месячная выживаемость без прогрессии составила 74%, 18-месячная - 70% (Рисунок 2).

На основании приведенных выше данных, основными вариантами лечения рецидивирующей миеломы – особенно на ранних линиях терапии – являются биспецифические антитела, CAR-T-терапия, белантамаб мафодотин и стандартные трехкомпонентные схемы. Выбор метода обычно определяется доступностью препаратов, клиническим состоянием пациента, динамикой заболевания, готовностью пройти CAR-T-терапию и финансовыми возможностями.

Последовательное применение CAR-T-терапии и биспецифических антител в клинической практике

При сравнении последовательного применения методов терапии, направленных на BCMA, наилучшие результаты, как правило, наблюдаются при использовании первого метода этой группы. Хотя последующие виды лечения и обеспечивают определенный ответ, показатели ВБП остаются низкими. Эффективность иммунотерапии снижается из-за таких факторов, как потеря антигена BCMA, мутации, истощение Т-клеток или иммунная дисфункция, сопутствующая прогрессированию заболевания [33; 34]. В целом, биспецифические антитела, нацеленные на BCMA или другие антигены, сохраняют значимую и стойкую активность даже после предшествующей терапии CAR-T-клетками, тогда как эффективность CAR-T-терапии после применения биспецифических антител оказывается более ограниченной. В ходе анализа данных пациентов с рецидивом после терапии CAR-T-клетками, нацеленными на BCMA, установлено, что биспецифические антитела обеспечивают выраженный клинический эффект и длительный контроль над заболеванием [35]. Так, Oliver Van Oekelen et al. проанализировали варианты терапии «спасения» и их результаты у 79 пациентов с множественной миеломой, наблюдаемых в двух академических центрах, у которых заболевание прогрессировало после лечения CAR-T-клетками. Медиана числа линий терапии на одного пациента составила 2 (диапазон: 1–10). Медиана общей выживаемости с момента рецидива после CAR-T-терапии составила 17,9 месяца. Частота



Выживаемость без прогрессии. Верхняя кривая при использовании дозы препаратов, рекомендованной для 2 фазы, нижняя – дозовые уровни 1-4

Медиана периода наблюдения составила **20,3 месяца**, 12-месячная выживаемость без прогрессии составила 74%, 18-месячная - 70%

Рисунок 2 *– Клиническое исследование RedirecTT-1: теклистамаб + талкветамаб при рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломе*

Примечание*. Overall Response – частота общего ответа; Stringent complete response – строгий полный ответ (30 vs 27%); Complete response – полный ответ (23 vs 21); Very good partial response – очень хороший частичный ответ (25 vs 27%); Partial response – частичный ответ (2 vs 3%); CR – полный ответ.*

общего ответа на первую линию терапии «спасения» составила 43,4%, а медиана выживаемости без прогрессирования – 3,5 месяца (CI: 2,5–4,6). Тридцать пять пациентов (44,3%) в качестве терапии «спасения» получали препараты, обеспечивающие взаимодействие с Т-клетками (биспецифические антитела или повторную терапию CAR-T-клетками). У пациентов, получавших последующую терапию, обеспечивающую взаимодействие с Т-клетками, медиана общей выживаемости не была достигнута при медиане периода наблюдения 21,3 месяца. Прогноз для пациентов с множественной миеломой, у которых возник рецидив после терапии CAR-T-клетками, остается неблагоприятным, однако они потенциально могут по-

лучать несколько линий терапии «спасения». Препараты, обеспечивающие взаимодействие с Т-клетками, по-видимому, сохраняют выраженную клиническую активность в данной ситуации [35].

В рамках когорты С исследования MajesTEC-1, посвященного изучению теклистамаба, была подтверждена его эффективность у пациентов, ранее получавших терапию, направленную на BCMA (ADC (конъюгаты антитело-лекарство) – 64%, CAR-T – 44%); ОЧО составила 38% в группе ADC и 45% в группе пациентов, получавших CAR-T-терапию. Исходный уровень экспрессии BCMA был сопоставим в группах пациентов, ранее получавших и не получавших терапию, направленную на BCMA [36]. Объединенный анализ данных исследования MagnetisMM включал пациентов, ранее получавших терапию, направленную на BCMA (ADC – 67,4%, CAR-T-клетки – 41,9%, оба метода – 9,3%); ОЧО составила 41,4% в группе предшествующей терапии ADC и 52,8% в группе CAR-T-терапии, а медиана ВБП – 4,8 месяца [37]. Напротив, результаты применения CAR-T у пациентов, прогрессирующих на фоне биспецифических антител, менее впечатляющие. Результаты применения иде-цел/ ide-cel в условиях реальной клинической практики были изучены консорциумом CAR-T-клеток по миеломе США. В их число входили пациенты, ранее получавшие терапию, направленную на BCMA (n = 50), а также пациенты, ранее не получавшие анти-BCMA терапию (n = 153). Результаты были хуже у пациентов, получавших терапию BCMA, с частотой объективного ответа 74% против 88% в группе, ранее не получавшей терапию BCMA [38]. В исследовании II фазы KarMMa также были описаны худшие ответы и выживаемость без прогрессирования при применении ide-cel у пациентов, ранее получавших терапию, направленную на BCMA. Выживаемость без прогрессирования для группы, ранее получавшей терапию BCMA, составила 3,2 месяца по сравнению с 9 месяцами для группы, ранее не получавшей терапию BCMA [39, 40]. Клиническое исследование CARTITUDE-2C, в котором также участвовали пациенты, ранее получавшие лечение антителами к BCMA, (n = 20), показало, что у тех, кто ранее подвергался воздействию BsAbs, частота объективного ответа составила 57,1%, а медиана выживаемости без прогрессирования – 5,3 месяца [41].

Правда, следует учесть, что поскольку это анализ подгруппы небольшого размера (n = 20), к результатам нужно относиться с осторожностью. Требуется подтверждение в более крупных и независимых исследованиях. Кроме того, на исходные данные могли повлиять другие факторы: как именно пациенты получали предшествующую терапию антителами к BCMA, общее число и спектр предыдущих линий лечения, особенности самого заболевания.

В исследование терапии «спасения» (salvage therapy) после применения биспецифических антител вошли 58 пациентов (49 ранее получали терапию, нацеленную на GPRC5D, 9 – на BCMA); из них 37 потребовалась вторая линия такой терапии. Частота общего ответа при первой линии терапии «спасения» составила 60%. Ответ на исходную терапию биспецифическими антителами не позволял прогнозировать ответ на последующую терапию препаратами, перенаправляющими Т-лимфоциты; смена мишени (с GPRC5D на BCMA или наоборот) также не влияла на результат. Предшествующая терапия препаратами, активирующими Т-лимфоциты, ассоциировалась с лучшим ответом на следующий препарат, перенаправляющий Т-лимфоциты (ОЧО 84% против 49% при других видах предшествующего лечения), а также с более длительной медианой выживаемости без прогрессирования при второй линии терапии «спасения» (30,9 против 5,7 месяца) [42].

Сравнение преимуществ биспецифических антител и CAR-T-терапии

Биспецифические антитела обладают рядом ключевых преимуществ по сравнению с CAR-T-терапией; их часто называют «готовыми к применению» (off-the-shelf) аналогами CAR-T, поскольку они обеспечивают схожий механизм перенаправления Т-клеток, но при этом доступны незамедлительно, стоят дешевле и не требуют ожидания, связанного с процессом производства препарата. Это особенно важно для ослабленных или пожилых пациентов, а также для лиц, которые не могут получить доступ к лечению методом CAR-T (при котором задержки способны существенно повысить смертность) [43]. Кроме того, биспецифические антитела, как правило, безопаснее в остром периоде лечения: они реже вызывают иммуноопосредованные нежелательные явления и характеризуются менее тяжелым их течением, что делает их более предпочтительным вариантом для пациентов с сопутствующими заболеваниями или сниженным соматическим статусом. Изучаемые в настоящее время схемы введения с интервалом в две недели могут способствовать снижению истощения Т-клеток и восстановлению иммунной функции, улучшая как терапевтическую эффективность, так и психосоциальные исходы [44]. Применение биспецифических антител не требует проведения подготовительной (кондиционирование) терапии; их можно комбинировать со стандартными противомиеломными препаратами или другими биспецифическими антителами [45; 46].

Так, J. Matous et al. [47] опубликовали результаты промежуточного анализа фазы 1b исследования MonumenTAL-2. Его цель – оценить безопасность и предварительную эффективность комбинации талкветамаба и помалидомида у пациентов с РРММ. Пациенты получали подкожно талкветамаб в одной из двух схем: 0,4 мг/кг еженедельно или 0,8 мг/кг каждые две недели, с пошаговым повышением дозы. Помалидомид назначали внутрь по 2 мг ежедневно, с возможностью эскалации до 4 мг со второго цикла. В исследование включали пациентов, получивших не менее двух предыдущих линий терапии (вклю-

чая ингибитор протеасомы и иммуномодулирующий препарат). Допускалось включение пациентов с предшествующей Т-клеточной терапией (CAR-T, биспецифические антитела) и с предшествующим воздействием помалидомида.

У всех пациентов наблюдалось ≥1 нежелательного явления (НЯ); наиболее частыми были дисгевзия (77,1%), синдром высвобождения цитокинов (74,3%; преимущественно 1–2-й степени, 2,9% – ≥3-й степени) и нейтропения (60,0%). НЯ 3–4-й степени возникли у 88,6% пациентов; наиболее частыми из них были нейтропения (48,6%), анемия (25,7%) и тромбоцитопения (20,0%). Токсические явления со стороны ногтей и кожи, а также сыпь наблюдались у 65,7%, 40,0% и 20,0% пациентов соответственно (в большинстве случаев – 1–2-й степени, без отмены лечения). Синдром ICANS развился у 2 пациентов (в обоих случаях – 1-й степени). Инфекции возникли у 71,4% пациентов (22,9% – 3–4-й степени); наиболее частыми были пневмония (20,0%) и COVID-19 (14,3%). НЯ привели к снижению дозы помалидомида у 31,4% пациентов. Частота общего ответа составила 86,7% в когорте с введением 1 раз в неделю и 83,3% в когорте 1 раз в 2 недели; частота ответа ≥ПО составила 60,0% и 44,4%, а частота ответа ≥охЧО – 86,7% и 77,8% соответственно. Показатели ОЧО были сопоставимы в различных подгруппах пациентов (>80% независимо от предшествующей терапии помалидомидом или CAR-T-клетками). Через 6 месяцев 100% пациентов в обеих группах продолжали демонстрировать ответ на лечение. Медиана длительности ответа и выживаемости без прогрессирования не была достигнута, при этом ВБП через 6 месяцев составили 93,3% (при введении 1 неделю) и 88,9% (1 раз в две недели) [47[. Обнадеживающая эффективность и приемлемый профиль безопасности этой комбинации подтверждают универсальность и оправдывают дальнейшую оценку этого режима.

У биспецифических антител также имеются недостатки по сравнению с CAR-T-терапией. Главный из них – отсутствие периода без лечения: даже при снижении частоты введения существующий консенсус предполагает непрерывную терапию вплоть до прогрессирования заболевания, в отличие от однократного введения CAR-T-препаратов. Периоды без лечения связаны со значительным улучшением самочувствия, психосоциального здоровья и качества жизни [48]. CAR-T-терапия остается единственным основным методом лечения миеломы, обеспечивающим реальный и предсказуемый период без лечения, что оказывает существенное влияние на качество жизни [49]. Однако CAR-T-терапия сопряжена с собственными долгосрочными рисками, нивелирующими это преимущество: так, сообщалось о развитии двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений, включая синдромы, подобные паркинсонизму, а также о возникновении вторичных злокачественных новообразований Т-клеточного происхождения после применения CAR-T-препаратов, нацеленных на антиген BCMA, что указывает на необходимость долгосрочного мониторинга. Эти отсроченные, порой необратимые токсические эффекты представляют собой проблему, отличную от острых, обратимых нежелательных явлений, характерных для терапии биспецифическими антителами.

Нежелательные эффекты биспецифических антител

При множественной миеломе существует неотъемлемый риск развития инфекций. Подверженность больных ММ инфекциям обусловлена нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета (снижение пролиферации Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию, снижение продукции поликлонального В-клеточного ответа, снижение активности натуральных киллеров, снижение уровня поликлональных иммуноглобулинов), расширением входных ворот вследствие повреждения кожи, слизистых оболочек, длительной катетеризации центральных вен, активизацией эндогенной инфекции. Частота инфекций возрастает в связи с развитием лейкопении и гранулоцитопении у больных, получающих различные программы терапии, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [1; 2; 50].

Ряд авторов дают предостережение относительно инфекций и биспецифических антител, которое получено в результате систематического обзора и метаанализов. Действительно, риск развития инфекций существенно возрастает при применении биспецифических антител (Таблица 2). Частота инфекционных осложнений и преобладающие группы возбудителей варьируют в зависимости от мишени и схемы лечения. В исследовании MajesTEC-1 (теклистамаб) частота инфекций составила 76,4% (44,8% – случаи, связанные с лечением), в MagnetisMM-3 (элранатамаб) – 66,7% (30,5% – 3-й или 4-й степени тяжести), в исследовании MonumenTAL-1 (когорта пациентов, получавших талкветамаб в дозе 0,4 мг/кг) – 57,3% (16,8% – 3-й или 4-й степени тяжести); в исследовании TRIMM-2 (теклистамаб или талкветамаб в сочетании с даратумумабом) показатели были сопоставимы с таковыми при монотерапии, а в исследовании MajesTEC-2 (теклистамаб в сочетании с даратумумабом и леналидомидом) – 75% (28,1% – 3-й или 4-й степени тяжести) [46].

Бактериальные инфекции наблюдаются при применении всех препаратов данной группы; наиболее часто встречаются инфекции верхних дыхательных путей и пневмония. К числу распространенных возбудителей, выявленных в ходе ключевых клинических исследований, относятся Pseudomonas и стрептококки. На долю вирусных инфекций, в частности COVID-19, приходится непропорционально большая часть случаев тяжелого течения инфекционных заболеваний и летальных исходов. В исследовании MajesTEC-1 двенадцать из 16 летальных исходов, связанных с инфекциями, были обусловлены COVID-19;

аналогичным образом, вирусные инфекции верхних дыхательных путей (помимо COVID-19) стали одним из основных осложнений в исследовании MagnetisMM-3. Также сообщалось о случаях реактивации других вирусов, в частности цитомегаловируса (ЦМВ). Отмечались случаи грибковых инфекций, включая пневмоцистную пневмонию, особенно на фоне длительной активации Т-клеток и одновременного применения кортикостероидов. Оппортунистические инфекции представляют собой важную и специфическую проблему при использовании биспецифических антител, что обусловлено длительной активацией Т-клеток. В исследовании MajesTEC-1 был зарегистрирован один случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне терапии теклистамабом.

Таблица 2

Нежелательные явления при использовании биспецифических антител по результатам клинических исследований MajesTEC- 1, MonumenTAL- 1, MagnetisMM- 3, LINKER- MM- 1

	Теклистамаб	Талкветамаб	Элранатамаб	Линвоселтамаб
Синдрома высвобождения цитокинов, %	72,1 (в основном 1 и 2 степени, единичные события 3 ст.	80	56,3 (все 1 или 2 степени)	54 (любой степени)
ICANS (%)	14,5	-	3,4	7,7
Периферическая нейропатия, %	-	-	17,1 (моторная нейропатия) 13.8 (сенсорная нейропатия)	-
Нейтропения, %	70,9	36	48,8	50
Анемия, %	52,1	43	48,8	45
Тромбоцитопения, %	40	23	30,9	-
Инфекции, %	76,4 (44,8% 3 или 4 степени)	-	69,9 (39,8% степень 3 или 4, 6,5% фатальные инфекции)	74,4% (33,3% 3 степени, 2,6% 4 степени)

Хотя данные рандомизированных исследований, регламентирующие профилактику инфекций в данной клинической ситуации, отсутствуют, в ряде согласованных экспертных рекомендаций представлены практические указания. Применение препаратов внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) снижает частоту тяжелых инфекций и рекомендуется пациентам с уровнем IgG < 400 мг/дл, а также пациентам с рецидивирующими инфекциями, несмотря на более высокие титры IgG. Применение препаратов этой группы обеспечивает повышение иммунологической защиты организма в отношении практически всех инфекционных микроорганизмов и позволяет предотвратить развитие тяжелых инфекций у больных ММ.

В период эскалации дозы и на начальном этапе лечения, когда риск инфекций наиболее высок, может быть рассмотрена возможность антибактериальной профилактики (например, левофлоксацином), особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (предшествующая аутологичная трансплантация, проведение нескольких линий терапии в анамнезе, нейтропения). На протяжении всего курса терапии биспецифическими антителами рекомендуется проводить профилактику инфекции, вызванной вирусом опоясывающего герпеса (Herpes zoster). Учитывая непропорционально высокий вклад COVID-19 в смертность от инфекционных осложнений, необходимо оптимизировать тактику вакцинации и (при наличии возможности) доконтактной профилактики COVID-19 как до начала, так и во время лечения. Следует рассмотреть вопрос о профилактике пневмоцистной пневмонии, например, с помощью комбинации триметоприм-сульфаметоксазол, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами, или при наличии у них длительной лимфопении. При вакцинации пневмококковой вакциной у больных ММ наблюдался более высокий титр антител и антиген-специфический Т-клеточный ответ, по сравнению с больными без вакцинации. Хотя рутинная противогрибковая профилактика не рекомендована повсеместно, ее проведение может быть рассмотрено у пациентов группы высокого риска. На протяжении всего курса лечения рекомендуется регулярно оценивать уровень IgG, количество нейтрофилов и статус вакцинации; при этом у пациентов с рецидивирующими тяжелыми инфекциями следует рассмотреть возможность прерывания лечения или увеличения интервалов между введениями препарата [12].

Частоту развития синдрома высвобождения цитокинов можно снизить путем уменьшения дозы антител и применения ступенчатого режима дозирования. На начальном этапе СВЦ проявляется лихорадкой, недомоганием, тошнотой, повышенной утомляемостью, головной болью и миалгией. В более тяжелых случаях возможно развитие гипоксии,

артериальной гипотензии и дисфункции внутренних органов. При СВЦ 1–2-й степени проводится симптоматическая терапия анальгетиками и жаропонижающими средствами. Поскольку данное состояние часто протекает с лихорадкой, при невозможности исключить инфекцию может быть начата профилактическая антибактериальная терапия. Необходимо начать инфузионную терапию с целью поддержания систолического артериального давления на уровне выше 90 мм рт. ст. При сохранении или усугублении симптомов показано применение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (например, тоцилизумаба) и профилактика судорожного синдрома. Случаи СВЦ 3-й степени и выше требуют проведения интенсивной терапии и поддерживающих мероприятий, включая применение вазопрессоров, искусственную вентиляцию легких или гемодиализ (при необходимости). В случаях, резистентных к терапии тоцилизумабом, может потребоваться применение других антагонистов ИЛ-6, кортикостероидов, препаратов, блокирующих ФНО, или антагонистов ИЛ-1 (анакинры) [51].

Частота развития ICANS при применении биспецифических антител значительно ниже, чем при CAR-T-терапии. Как правило, ICANS возникает после стихания явлений синдрома высвобождения цитокинов, однако возможно и их одновременное проявление. Симптомы включают сонливость, раздражительность, патологическую сонливость или головную боль. В дальнейшем могут развиваться трудности с подбором слов, афазия, нарушения двигательных функций, а на более поздних стадиях – афазия, дезориентация и судороги. Лучшей стратегией профилактики ICANS является предотвращение СВЦ. У небольшого числа пациентов может развиться ICANS, не связанный с СВЦ. Обязательными являются неврологический осмотр, МРТ, ЭЭГ и осмотр глазного дна. При ICANS 1-й степени показаны наблюдение (с исключением перорального приема пищи и жидкостей), профилактика судорог антиэпилептическими препаратами и симптоматическая терапия. Реакции 2-й и 3-й степеней требуют применения дексаметазона и других препаратов, например анакинры (антагонист рецептора ИЛ-1). При ICANS 3–4-й степеней необходима интенсивная терапия с тщательным контролем давления спинномозговой жидкости и проведением дополнительных мероприятий, таких как искусственная вентиляция легких. Эффективность тоцилизумаба при ICANS ниже, чем при СВЦ, однако его применение может быть целесообразным в случаях одновременного развития СВЦ и ICANS.

Цитопении при терапии биспецифическими антителами встречаются часто (таблица 2). Пациенты, у которых развиваются тяжелые и длительные цитопении, как правило, старше, имеют признаки старческой астении, получили большее количество предшествующих линий терапии и, вероятно, перенесли аутологичную трансплантацию стволовых клеток. Важное значение имеет глубина гранулоцитопении: при количестве гранулоцитов < 0,5 х 109/л риск выше, чем у больных с количеством гранулоцитов > 1,0 х 109/л. Особенно высок риск развития инфекционных осложнений при уровне гранулоцитов менее 0,1 х 109/л. Последняя подгруппа больных является наиболее угрожаемой с точки зрения развития быстротекущей грамотрицательной инфекции. Тактика ведения пациентов с цитопенией должна определяться индивидуально с учетом состояния и потребностей каждого больного. Основными методами лечения остаются применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), тромбопоэтических препаратов и аналогов эритропоэтина [1; 50; 52].

Гипогаммаглобулинемия при ММ обусловлена иммуносупрессивными изменениями микроокружения костного мозга и активностью регуляторных Т-клеток (Treg). Эти факторы создают условия для подавления нормального иммунного ответа и нарушения продукции иммуноглобулинов (Ig). Применение биспецифических антител усугубляет это состояние и может приводить к развитию тяжелых инфекций, негативно влияющих на прогноз. Введение ВВИГ снижает частоту тяжелых инфекций; профилактическое применение ВВИГ показано пациентам с низким уровнем IgG, а также больным с высоким уровнем IgG, у которых наблюдаются рецидивирующие инфекции [1; 53].

Препараты, мишенью которых является GPRC5D, вызывают специфические нежелательные явления, обусловленные экспрессией этого белка в тканях, продуцирующих кератин, и в слюнных железах. Изменения со стороны кожных покровов возникают на ранних этапах лечения, однако повторное введение талкветамаба возможно без рецидива этих явлений. Для их коррекции применяют смягчающие средства и топические стероиды в низких дозах, а в тяжелых случаях – системные кортикостероиды. При еженедельном режиме введения изменения со стороны ногтей наблюдаются чаще, чем при введении раз в две недели (57% против 27%). Ксеростомия может усугублять течение кариеса, заболеваний пародонта и кандидоза; для ее коррекции применяют меры по стимуляции слюноотделения и проводят стоматологические мероприятия [54].

Резистентность к биспецифическим антителам

Как отмечалось выше, клинические результаты при последовательном применении методов терапии, перенаправляющих Т-лимфоциты, часто уступают результатам терапии первой линии, что обусловлено рядом взаимосвязанных биологических механизмов резистентности.

К ним относятся как внутренние биологические особенности заболевания (например, иммуносупрессивное микроокружение костного мозга и прогрессирующее истощение Т-лимфоцитов), так и

адаптивные изменения миеломных клеток, возникшие в результате предшествующего специфического лечения. Высокий исходный уровень истощенных CD8+ Т-лимфоцитов и Treg до начала лечения служит прогностическим признаком слабого ответа на терапию биспецифическими антителами. У пациентов, не ответивших на лечение, также не происходит замещения истощенных Т-лимфоцитов костного мозга субпопуляциями клеток, реагирующих на опухоль; это было подтверждено в исследованиях MajesTEC-1 и MonumenTAL-1 [13; 18]. При распространенном заболевании или наличии экстрамедуллярной болезни (ЭМБ) истощение Т-лимфоцитов вследствие постоянного воздействия антигена, вероятно, является причиной недостаточного ответа на терапию, перенаправляющую Т-лимфоциты [7].

Выявлена более выраженная утрата антигена после применения биспецифических антител по сравнению с CAR-T-терапией. Механизмы резистентности были разнообразными и не перекрывались. Они включали функциональную утрату BCMA после применения теклистамаба и биаллельную утрату GPRC5D после применения талкветамаба. У одного пациента, у которого прогрессирование заболевания наступило через 7 месяцев после CAR-T-терапии (иде-цел), не наблюдалось ответа на элранатамаб; последующее секвенирование выявило биаллельную делецию гена TNFRSF17. У другого пациента, у которого наблюдалось прогрессирование на фоне терапии талкветамабом, на момент неэффективности элранатамаба был отмечен значительно повышенный уровень растворимого BCMA (sBCMA). Даже в тех случаях, когда утрата BCMA делала невозможным применение анти-BCMA-биспецифических антител, анти-BCMA-CAR-T-терапия и биспецифические антитела, направленные на другие мишени, сохраняли эффективность. Таким образом, механизмы резистентности не перекрываются между разными видами терапии. То есть, если на фоне одного препарата (например, биспецифические активаторы Т-клеток против BCMA) опухоль потеряла антиген из-за инактивации гена TNFRSF17, это не обязательно блокирует ответ на другой анти-BCMA препарат (другой Т-клеточный активатор или CAR-T). Такие «неперекрывающиеся» механизмы дают шанс на успешное последовательное лечение [55].

При прогрессирующей ММ и в продвинутых стадиях заболевания, мембраносвязанная часть рецептора BCMA расщепляется внутриклеточным ферментом γ-секретазой [56]. Этот sBCMA свободно циркулирует в крови и может связывать мишени BCMA, предотвращая их связывание с клеточными мишенями. Это так называемый «эффект поглотителя» sBCMA [57]. Уровни sBCMA коррелируют с тяжестью заболевания и количеством плазмоцитом, при этом более высокие уровни плазматических клеток связаны с худшими исходами [58; 59]. У пациентов с множественными предшествующими линиями терапии, высокой тяжестью заболевания и экстрамедуллярными плазмоцитомами наблюдается более высокий уровень sBCMA, что объясняет плохую реакцию на анти-BCMA терапию [60]. То есть, растворимый BCMA, высвобождаемый опухолевыми клетками, является важным предиктором первичной рефрактерности, которую можно преодолеть путем повышения дозы биспецифических активаторов Т-клеток (BiTEs), использования альтернативных мишеней или применения ингибиторов гамма-секретазы. Уровни sBCMA снижаются у пациентов, получающих лечение теклистамабом или талкветамабом. При рецидивах ММ степень снижения коррелировала с глубиной ответа. Вопреки распространенному мнению, одно исследование показало, что sBCMA не оказывает существенного влияния на активность теклистамаба. Однако sBCMA имеет потенциал рассматриваться в качестве маркера ответа на лечение [59].

В одном крупном исследовании было показано, что распространенное заболевание с высокой опухолевой нагрузкой (большим количеством плазматических клеток), наличием экстрамедуллярного заболевания и высокой стадией по системе ISS независимо ассоциировано с неудовлетворительным ответом на терапию биспецифическими антителами к BCMA [33]. Это объясняется прогрессирующим иммуносупрессивным действием миеломных клеток, а также «эффектом ловушки» (sink effect), обусловленным растворимым BCMA (sBCMA). Однако аналогичный эффект наблюдается и при применении других препаратов с иными мишенями, например талкветамаба, что может быть обусловлено меньшим количеством Т-клеток, выступающих в качестве мишеней, на поздних стадиях заболевания, а также плохим проникновением препарата в плазмоцитомы [18]. В связи с этим важным представляется определить оптимальные схемы дозирования и длительность терапии, выстроить последовательность применения и комбинировать биспецифические антитела с другими противомиеломными препаратами. Необходимо глубже понять биологические и клинические механизмы, которые приводят к резистентности к лечению.

Повышение эффективности биспецифических антител

В настоящее время проводится ряд исследований, в которых оцениваются различные комбинации биспецифических антител с уже известными противомиеломными препаратами. Возможность сочетания биспецифических агентов с одобренными методами лечения изучается как при рецидивирующем/рефрактерном заболевании, так и у пациентов с впервые установленным диагнозом.

Даратумумаб, моноклональное антитело к CD38, стал основой терапии первой линии при множественной миеломе. Даратумумаб связывается с плазматическими клетками, экспрессирующими

CD38, что приводит к антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), а также к гибели клеток, опосредованной системой комплемента, и фагоцитозу. Кроме того, препарат снижает количество регуляторных Т-клеток с фенотипом CD38+ и улучшает состояние иммуносупрессивного микроокружения костного мозга. В результате восстанавливается и усиливается адаптивный иммунный ответ против опухолевых клеток. Это создаёт более благоприятный фон для работы эффекторных Т-клеток и в целом улучшает микроокружение костного мозга, делая его менее «защитным» для миеломы. Подобно действию биспецифических антител, при этом наблюдается увеличение числа цитотоксических Т-клеток, сдвиг в составе и разнообразии репертуара Т-клеточных рецепторов и усиление общего Т-клеточного ответа [61]. В своем исследовании Krejcik J. et al. выявили новую субпопуляцию регуляторных Т-клеток, которые сами экспрессируют CD38. Такие CD38+ Tregs оказались более иммуносупрессивными in vitro, чем CD38-отрицательные, и их количество снижалось у пациентов, получавших даратумумаб. Также чувствительными к препарату оказались регуляторные В-клетки (Bregs) и миелоидные супрессорные клетки (MDSCs), которые тоже экспрессируют CD38. Параллельно даратумумаб вызывал заметный рост абсолютного числа Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В периферической крови и костном мозге наблюдалось существенное увеличение соотношения CD8+:CD4+ и CD8+:Tregs [61].

В исследовании TRIMM-2 (фаза 1b, NCT04108195), в котором даратумумаб применялся подкожно в комбинации с теклистамабом, частота общего ответа составила 76,5%, при этом 70,6% пациентов, подлежавших оценке ответа, достигли охЧО или лучшего результата. В исследование включены пациенты в возрасте ≥18 лет с подтверждённым диагнозом ММ, которые ранее получили ≥3 линий терапии (включая ингибитор протеасомы и иммуномодулирующий препарат) либо были рефрактерны к обоим этим классам препаратов («двойная рефрактерность»). Медиана периода наблюдения составила 8,6 месяца; при этом отмечалось быстрое наступление первичного ответа – уже через 1 месяц. Интересно, что после введения даратумумаба в первый день терапии количество Т-клеток с фенотипом CD38+/CD8+ снижалось, тогда как последующее введение возрастающих доз теклистамаба приводило к появлению Т-клеток с повышенной долей CD38+/CD8+-популяции и провоспалительных цитокинов [62], что поддерживает гипотезу о синергизме этой комбинации даже у пациентов, ранее получавших терапию анти-CD38.

В группе исследования TRIMM-2, получавшей комбинацию талкветамаба и даратумумаба, медиана времени до достижения первого ответа составила 1 месяц, а медиана выживаемости без прогрессирования – 19,4 месяца. В исследование вошли 65 пациентов с PPMM. Это была когорта пациентов, ранее получавших интенсивное лечение (медиана составила 5 предыдущих линий терапии), причем большинство из них имели тройную рефрактерность (triple-class refractory) к базовым препаратам. Пациенты получали даратумумаб подкожно в сочетании с одной из двух рекомендуемых доз талкветамаба: 0,4 мг/кг еженедельно и 0,8 мг/кг раз в две недели. Показатель общей выживаемости через год составил 93% при высоких значениях частоты общего ответа: 75%/76% для препаратов, нацеленных на CD38; 74%/64% – на BCMA; и 75%/75% – для биспецифических антител. Общая частота ответа на терапию во всей когорте составила 78%. При этом 66% пациентов достигли очень хорошего частичного ответа или лучше (≥охЧО), а 45% вышли в полную ремиссию [45]. Таким образом, комбинация талкветамаба и даратумумаба без использования стероидов демонстрирует высокую синергичную эффективность, а также глубокие и стойкие ответы у пациентов с множественной миеломой, исчерпавших стандартные варианты лечения.

В исследовании фазы 1b RedirecTT-1, посвященном комбинации теклистамаба и талкветамаба, был продемонстрирован профиль безопасности, сопоставимый с таковым при монотерапии. Частота общего ответа составила 92%. У пациентов с экстрамедуллярным заболеванием этот показатель достиг 83%. К числу частых нежелательных явлений относились СВЦ, наблюдавшийся в 81% случаев (3% – 3-й степени тяжести, случаев 4-й степени не зафиксировано), нейтропения (76%; 3/4-я степень – 75%) и анемия (60%; 3/4-я степень – 43%); также был отмечен один случай развития нейротоксичности (ICANS) [63]. Таким образом, в рамках этого первого исследования комбинации биспецифических антител, нацеленных на BCMA и GPRC5D (теклистамаб + талкветамаб), установлено, что одновременное воздействие на два подтвержденных миеломных антигена может привести к улучшению результатов лечения за счет преодоления механизмов резистентности, таких как ускользание от антигена.

Разработка ингибиторов гамма-секретазы (GSIs) представляет собой еще одно перспективное направление для лечения распространенных форм заболевания: эти препараты позволяют снизить уровень sBCMA и тем самым повысить эффективность молекул, нацеленных на BCMA, не нарушая при этом функцию Т-клеток. Данный подход увеличивает количество BCMA, связанного с поверхностью клеток, что делает злокачественные плазматические клетки более доступными мишенями. В ex vivo со-культурах ММ-Т-клетки GSIs преодолевали ингибирование лизиса миеломных клеток, вызванное sBCMA, и дополнительно усиливали лизис, индуцированный BCMAxCD3 BisAbs. Это сопровождалось

заметным ростом уровней цитолитических маркеров (CD107a, IFNγ, IL2, TNFα) в Т-клетках пациентов [64]. Полученные данные поддерживают идею «перепрофилирования» GSIs – их можно использовать в комбинации с BCMAxCD3 BisAbs, чтобы добиться более полного и стойкого лизиса миеломных клеток. В настоящее время изучается применение нирогацестата (ингибитор гамма-секретазы) в комбинации с элранатамабом в рамках исследования MagnetisMM-4 (NCT05090566), а также в сочетании с другими биспецифическими молекулами, иммуномодулирующими препаратами и конъюгатами моноклональных антител.

Применение пути лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) в гематологии расширяется в связи с открытием того, что повышенная экспрессия PD-L1 на Т-лимфоцитах коррелирует со степенью истощения Т-клеток и иммунодепрессией. В частности, в одном из экспериментальных исследований установлено, что Т-клетки мышей с миеломой экспрессируют высокие уровни PD-1; аналогичное явление наблюдается и у пациентов с множественной миеломой. Эти PD-1-позитивные Т-клетки находились в состоянии истощения и продуцировали интерлейкин-10 (IL-10). На основании полученных данных был применен комбинированный подход, сочетающий трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), вакцинацию цельными (убитыми) клетками и блокаду PD-L1. Ингибирование сигнального пути PD-1/PD-L1 в сочетании с ТГСК и вакцинацией цельными клетками позволило увеличить выживаемость мышей с миеломой с 0% до 40%. Эти результаты демонстрируют роль PD-L1 в подавлении иммунного ответа на миелому и указывают на то, что блокада данного сигнального пути может повысить эффективность иммунотерапии этого заболевания [65]. Уровень экспрессии PD-L1 после аутологичной трансплантации стволовых клеток коррелирует с повышенным риском рецидива. Так, установлено, что после АутоТГСК часть Т-клеток начинает стабильно экспрессировать ингибиторные «чекпоинт»-молекулы (PD-1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4), что снижает их способность полноценно бороться с опухолью. У пациентов, у которых позже случился рецидив после трансплантации (примерно через 3 месяца) выявляли более высокую частоту таких истощённых или стареющих CD8+ Т-клеток – ещё до того, как болезнь стала клинически заметна. Это позволяет рассматривать такие клетки как потенциальный маркер высокого риска рецидива [66].

Несколько исследований рекомендовали использовать ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИК) в сочетании с существующими методами лечения для повышения эффективности противомиеломной терапии [67]. Леналидомид в сочетании с ИИК увеличивал экспрессию IFN-γ в клетках костного мозга, что способствовало апоптозу миеломных клеток [68]. Так, по результатам исследования M-V. Mateos et al. (фаза I KEYNOTE-023), при применении пембролизумаба в комбинации с леналидомидом и низкими дозами дексаметазона РРММ, ОЧО составила 44,0%, а частота контроля заболевания – 94%. Ответ на терапию в общей популяции исследования был стойким: медиана длительности ответа составила 18,7 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,2 месяца, а медиана общей выживаемости не была достигнута [69].

Однако результаты исследования KEYNOTE-023 следует интерпретировать с осторожностью, поскольку численность популяции, подлежащей оценке эффективности, была меньше запланированной, а статистическая мощность исследования – ограниченной. Параллельно с этим исследованием внешний комитет по мониторингу данных провел промежуточный анализ двух рандомизированных исследований III фазы, в которых оценивалась комбинация пембролизумаба с иммуномодулирующими препаратами (помалидомидом или леналидомидом) и дексаметазоном в сравнении с комбинацией IMiD и дексаметазона: исследования KEYNOTE-183 (NCT02576977) и KEYNOTE-185 (NCT02579863) с участием пациентов с РРММ и пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, ранее не получавших лечения. Промежуточный анализ выявил повышенный риск смерти у пациентов, получавших комбинацию с пембролизумабом. В связи с этим Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) пришло к выводу, что при лечении множественной миеломы риск смерти, связанный с применением пембролизумаба в сочетании с помалидомидом или леналидомидом и дексаметазоном, превышает потенциальную пользу. 3 июля 2017 года FDA ввело режим полного приостановления клинических исследований KEYNOTE-183, KEYNOTE-185 и когорты 1 исследования KEYNOTE-023. Шести пациентам, получавшим терапию в рамках исследования KEYNOTE-023, было предложено прекратить лечение.

Однако в ходе исследований III фазы не удалось выявить ни единой причины, ни каких-либо специфических нежелательных явлений, которые можно было бы связать с повышенным риском смерти в группе комбинированной терапии пембролизумабом по сравнению с контрольной группой. Таким образом, комбинированная терапия с применением ингибиторов PD-1/PD-L1 для лечения множественной миеломы по-прежнему может рассматриваться как один из возможных вариантов лечения. Будущие исследования комбинаций ингибиторов PD-1 с другими препаратами, а также подходы к отбору пациентов с учетом сопутствующих заболеваний позволят получить новую информацию. Дальнейшие исследования изучают применение ингибиторов иммунных контрольных точек при множественной миеломе.

Сравнение биспецифических антител, направленных против BCMA и GPRC5D

Биспецифические антитела, нацеленные на BCMA и GPRC5D, обеспечивают в целом сопоставимую частоту ответов, однако различаются по длительности эффекта, профилю резистентности и переносимости; эти различия следует учитывать при выборе мишени, не рассматривая данные классы препаратов как взаимозаменяемые. При первичном применении биспецифические антитела к BCMA обеспечивают медиану длительности ответа около 18 месяцев и, как правило, рассматриваются в качестве препаратов выбора по сравнению с талкветамабом. В то же время талкветамаб демонстрирует сопоставимую длительность ответа при первичном применении; поскольку GPRC5D биологически не связана с BCMA, на этот антиген не влияет селективное давление, приводящее к потере антигена при предшествующей терапии, направленной на BCMA. Это делает талкветамаб привлекательным вариантом после неудачи терапии CAR-T-клетками или биспецифическими антителами, нацеленными на BCMA. Решение отложить применение талкветамаба до момента исчерпания возможностей терапии, направленной на BCMA, обусловлено такими неприятными побочными эффектами, как дисгевзия и потеря аппетита, которые негативно влияют на качество жизни. Развитие резистентности к препаратам этих двух классов происходит по разным механизмам. Эффективность препаратов, нацеленных на BCMA, снижается вследствие биаллельной делеции гена TNFRSF17, мутаций внеклеточного домена и эффекта «ловушки» со стороны растворимого BCMA, выраженность которого возрастает с каждой последующей линией терапии. Случаи потери GPRC5D также были описаны при применении талкветамаба, однако аналогичный механизм «растворимой ловушки» выявлен не был, а перекрестная резистентность между этими двумя мишенями представляется ограниченной, что обосновывает стратегию последовательного или комбинированного применения. Препараты, нацеленные на BCMA, сопряжены с более высоким риском инфекций и гипогаммаглобулинемии, что обусловлено истощением пула нормальных плазматических клеток (эффект «on-target»); в то же время талкветамаб характеризуется меньшим риском инфекционных осложнений (57,3% против 76,4%), но вызывает специфические нежелательные явления, такие как дисгевзия, изменения со стороны кожи и ногтей, а также ксеростомия. Эти эффекты зависят от дозы: изменения ногтей наблюдаются у 57% пациентов при еженедельном режиме введения и у 27% – при введении раз в две недели; однако они, как правило, обратимы и редко служат причиной прекращения лечения [2 ,12].

В совокупности препараты, нацеленные на BCMA и GPRC5D, целесообразно рассматривать скорее, как взаимодополняющие, нежели конкурирующие варианты; отсутствие перекрестных механизмов резистентности служит веским обоснованием для применения стратегий последовательной терапии и комбинированного лечения, направленных на углубление и пролонгацию ответа на терапию.

Нерешенные вопросы и перспективы

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность биспецифических антител при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе, остается ряд ключевых вопросов, ограничивающих оптимальное применение препаратов этого класса. Главным из них является вопрос о продолжительности лечения: в настоящее время терапия биспецифическими антителами предполагает непрерывное введение препаратов вплоть до прогрессирования заболевания, хотя схемы с уменьшенной частотой введения (например, применение теклистамаба раз в две недели или раз в месяц) продемонстрировали возможность сохранения эффективности при менее частом дозировании. Пока не проводилось проспективных исследований, призванных выяснить, позволяют ли стратегия с фиксированной длительностью курса или прекращением лечения в зависимости от ответа сохранить терапевтический эффект, обеспечив при этом значимые периоды жизни без лечения и сопутствующее улучшение качества жизни. Еще одной важной и пока не решенной проблемой являются долгосрочные последствия для иммунной системы, возникающие вследствие длительной активации Т-клеток: прогрессирующая гипогаммаглобулинемия, сохраняющийся риск инфекций и динамика восстановления иммунитета после завершения терапии. Для снижения риска инфекционных осложнений рекомендуется проводить плановое введение внутривенного иммуноглобулина всем пациентам, получающим биспецифические антитела, независимо от исходного уровня IgG. Наконец, недавние результаты исследования MajesTEC-3, продемонстрировавшие значительное увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании комбинации теклистамаба и даратумумаба уже на стадии первого рецидива, ставят под сомнение сложившуюся практику назначения биспецифических антител лишь на более поздних этапах, после проведения нескольких линий предшествующей терапии. Такой сдвиг в подходах порождает ряд вопросов, имеющих важное практическое значение: снижает ли более раннее применение препаратов эффективность последующей терапии CAR-T-клетками, направленной против BCMA; приемлем ли риск инфекций, связанный с длительным воздействием биспецифических антител, для пациентов с менее выраженной соматической ослабленностью и ранним рецидивом; и какова должна быть оптимальная последовательность применения биспецифических антител по отношению к CAR-T-терапии и друг к другу, а также определение оптимальной продолжительности лечения и

особенностей профилактики и лечения нежелательных явлений [2; 12; 70]. Для ответа на эти вопросы необходимы масштабные рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения, в отличие от данных исследований одного центра и ретроспективного анализа последовательности терапии, преобладающих в современной научной литературе. В конечном счете, определение оптимальной продолжительности курса, долгосрочного профиля безопасности и последовательности применения биспецифических антител, а не только оценка их эффективности, представляет собой следующий важнейший этап исследований в этой стремительно развивающейся области.

Заключение

Биспецифические антитела прошли путь от варианта терапии «последней надежды» до одного из ключевых компонентов лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ, а результаты недавних исследований меняют представления о том, как и когда их следует применять. Наиболее важный вывод касается последовательности назначения препаратов: исследование III фазы MajesTEC-3 продемонстрировало, что комбинация теклистамаба и даратумумаба, назначенная после всего одной линии предшествующей терапии, обеспечивает значительно лучшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами, включающими три препарата. Это позволяет рассматривать биспецифические антитела не просто как средство спасения для пациентов с рефрактерностью к препаратам трех основных классов, а как стандарт лечения уже при первом рецидиве; впрочем, вопрос о том, чему следует отдать предпочтение на данном этапе – препарату цилтацел или комбинации на основе биспецифических антител, – остается открытым и требует получения данных прямых сравнительных исследований или результатов анализа реальной клинической практики.

Из этого можно извлечь ряд практических выводов. При отборе пациентов следует учитывать предшествующее воздействие препаратов, нацеленных на BCMA, и возможность проведения CAR-T-терапии: биспецифические антитела остаются надежным вариантом для пациентов, которым не подходит CAR-T-терапия, в то время как CAR-T-терапия сохраняет преимущество в виде фиксированной продолжительности лечения и последующего периода без терапии для подходящих пациентов. Подходы к управлению токсичностью стали более совершенными: риски развития синдрома высвобождения цитокинов и инфекционных осложнений теперь во многом поддаются контролю благодаря схеме ступенчатого повышения дозы и структурированному раннему мониторингу, что позволяет шире применять эти препараты как в специализированных академических центрах, так и в условиях обычной клинической практики. Биспецифические антитела, нацеленные на антиген созревания В-клеток (BCMA) и рецептор GPRC5D, продемонстрировали впечатляющую клиническую активность; также многообещающими являются результаты ранних фаз клинических исследований препаратов, воздействующих на мишень FcRH5 у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. Кроме того, эти препараты характеризуются благоприятным профилем безопасности: наиболее часто наблюдается синдром высвобождения цитокинов легкой степени тяжести. Использование различных мишеней (BCMA, GPRC5D и FcRH5) представляет собой обоснованную стратегию последовательной терапии у пациентов, ранее получавших множество линий лечения, хотя оптимальная последовательность смены мишеней пока не определена. Комбинации с анти-CD38-антителами и иммуномодулирующими препаратами все чаще подтверждают свою эффективность в углублении и пролонгации ответа, позволяя рассматривать биспецифические антитела не как самостоятельное средство, а как основу терапевтического режима. Эти готовые к применению биспецифические молекулы, вероятно, станут неотъемлемой частью терапевтических подходов при множественной миеломе.

В совокупности эти достижения обосновывают пересмотр роли биспецифических антител как метода иммунотерапии, который может применяться на ранних этапах лечения рецидива и даже рассматриваться как предпочтительный вариант; при этом выбор терапии осуществляется индивидуально с учетом возможности проведения CAR-T-терапии, предшествующего лечения и наличия условий для мониторинга токсичности в конкретном медицинском учреждении. Благодаря развитию инновационных комбинированных подходов биспецифические молекулы могут открыть путь к излечению множественной миеломы.

Конфликт интересов. Автор заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИКОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. – М.: МК, 2016. – 504 с.
2. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2 / [Бессмельцев С.С. и др.]; под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
3. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. Multiple Myeloma: Patient Outcomes in Real- World Practice. // British Journal of Haematology. – 2016. – Vol. 175, N 2. – P. 252–264.
4. Mateos M. V., Weisel K., De Stefano V. et al. LocoMMotion: A Prospective, Non- Interventional, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. // Leukemia. – 2022. – Vol. 36,

N5. – P. 1371–1376.
5. Gandhi U. H., Cornell R. F., Lakshman A. et al. Outcomes of Patients With Multiple Myeloma Refractory to CD38- Targeted Monoclonal Antibody Therapy // Leukemia. 2019. – Vol. 33, N. 9. – P. 2266–2275.
6. Cho S. F., Yeh T. J., Anderson K. C., Tai Y. T. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma Treatment: A Journey in Progress. // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1032775.
7. Neri P., Ahn S., Lee H. et al. Dysfunctional Hyper- Expanded Clonotypes and Lack of TCR Clonal Replacement Predict Resistance to T Cell Engagers in Multiple Myeloma. // Blood. – 2022. – Vol. 140, Suppl. 1. – P. 2093–2094.
8. Graziano R. F., Guptill P. Chemical Production of Bispecific Antibodies. // Methods in Molecular Biology. – 2004. – Vol. 283. – P. 71–85.
9. Nuñez- Prado N., Compte M., Harwood S. et al. The Coming of Age of Engineered Multivalent Antibodies. // Drug Discovery Today. – 2015. – Vol. 20, N. 5. – P. 588–594.
10. Wang S., Chen K., Lei Q. et al. The State of the Art of Bispecific Antibodies for Treating Human Malignancies. // EMBO Molecular Medicine. – 2021. – Vol. 13, N. 9. – P. e14291.
11. Ma J., Mo Y., Tang M. et al. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 626616.
12. Bhatt M., Rajkumar S. Vincent, Kumar Sh. Bispecific Antibodies and T- Cell Engagers in Multiple Myeloma. // European Journal of Haematology. – 2026. – Vol. 0. – P. 1–14. https://doi.org/10.1111/ejh.70301.
13. Moreau P., Garfall A. L., van de Donk N. et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, N. 6. – P. 495–505.
14. Riedhammer C., Bassermann F., Besemer B. et al. Real-World Analysis of Teclistamab in 123 RRMM Patients From Germany. // Leukemia. – 2024. – Vol. 38, N. 2. – P. 365–371.
15. Lesokhin A. M., Tomasson M. H., Arnulf B. et al. Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 MagnetisMM- 3 Trial Results. // Nature Medicine. – 2023. – Vol. 29. – P. 2259–2267.
16. Kumar Sh., Jagannath S., C Weisel K. et al. Linvoseltamab versus real-world International Myeloma Working Group standard-of-care in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. // Blood Cancer J. – 2026. – Vol. 16, N. 1. – P. 44.
17. Chari A., Minnema M. C., Berdeja J. G. et al. Talquetamab, a T- Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, N. 24. – P. 2232–2244.
18. Carolina C. T., Schinke D., Minnema M. C. et al. Pivotal Phase 2 MonumenTAL-1 Results of Talquetamab (Tal), a GPRC5DxCD3 Bispecific Antibody (BsAb), for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – P. 8036.
19. Trudel S., Cohen A. D., Krishnan A. Y. et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients With Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results From an Ongoing Phase I Study // Blood. – 2021. – Vol. 138. – P. 157-157.
20. Richter J., Thomas S. K., Krishnan A. Y. et al. Cevostamab in Patients With Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results From an Ongoing Phase I Study Demonstrate Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety and Inform the Doses and Regimen for Combination Studies. // Blood. – 2024. – Vol. 144, Supplement 1. – P. 1021-1021.
21. Vij R., Kumar S. K., D'Souza A. et al. Updated Safety and Efficacy Results of Abbv- 383, a BCMA × CD3 Bispecific T- Cell Redirecting Antibody, in a First- In- Human Phase 1 Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // Blood. – 2023. – Vol. 142, Supplement 1. – P. 3378-3378.
22. Xiong H., Luo F., Zhou P., Yi J. Development of a Reporter Gene Method to Measure the Bioactivity of Anti- CD38 × CD3 Bispecific Antibody. // Antibody Therapeutics. – 2021. – Vol. 4, N. 4. – P. 212–221.
23. Tan P., Bao L., Yin Q. et al. A Phase I Study of a Novel BCMA×CD3 Bispecific Antibody Emb- 06 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // Blood. – 2024. – Vol. 144, Supplement 1. – P. 498-498.
24. Dekhtiarenko I., Lelios I., Attig J. et al. Intravenous and Subcutaneous Administration of RG6234, a Novel GPRC5DxCD3 T- Cell Engaging Bispecific Antibody, Is Highly Active in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Biomarker Results From a Phase I Study. // Blood. – 2022. – Vol. 140, Supplement 1. – P. 10137–10139.
25. Carlo-Stella C., Mazza R., Manier S. et al. RG6234, a GPRC-5DxCD3 T- Cell Engaging Bispecific Antibody, Is Highly Active in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Intravenous (IV) and First Subcutaneous (SC) Results From a Phase I Dose- Escalation Study. // Blood. – 2022. - 140, Supplement 1. – P. 397–399.
26. Chan W. K., Kang S., Youssef Y. et al. A CS1- NKG2D Bispecific Antibody Collectively Activates Cytolytic Immune Cells Against Multiple Myeloma. Cancer Immunology Research. – 2018. – Vol. 6, N. 7. – P. 776–787.
27. Boxaspen T., Cuthbertson Husbyn H., Giang K. A. et al. Ex Vivo Expanded Adaptive NK Cells in Combination With a Bispecific NK Cell Engager Targeting BCMA for Synergistic Control of Multiple Myeloma. // Blood. – 2025. – Vol. 146, Supplement 1. – P. 2354-2354.
28. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2)//Вестник гематологии. - 2022. - Т. 18, №3. - С. 4-32.
29. Costa L. J., Bahlis N. J., Perrot A. et al. Teclistamab Plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2026. – Vol. 394, N. 8. – P. 739–752.
30. Mina R., Beksac M., Rodríguez-Otero P. et al. Talquetamab–Daratumumab in Relapsed or Refractory Myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2026. – Vol. 395, N. 7. – P. 671–683.
31. Dhakal B., Akhtar O. S., Fandrei D. et al. Sequential Targeting in Multiple Myeloma: Talquetamab, a GPRC5D Bispecific Antibody, as a Bridge to BCMA CAR- T Therapy. // Blood. – 2025. – Vol. 146, N. 17. – P. 2063–2072.
32. Kumar S., Mateos M. V., Ye J. C. et al. Dual Targeting of Extramedullary Myeloma With Talquetamab and Teclistamab. // New

England Journal of Medicine. – 2026. – Vol. 394, N. 1. – P. 51–61.
33. Lee H., Neri P., Bahlis N. J. BCMA- or GPRC5D- Targeting Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Efficacy, Safety, and Resistance Mechanisms. // Blood. – 2024. – Vol. 143, N. 13 1211–1217.
34. Zanwar S., Nandakumar B., Kumar S. Immune- Based Therapies in the Management of Multiple Myeloma. // Blood Cancer Journal. – 2020. – Vol. 10, N. 8. – P. 84-84.
35. Van Oekelen O., Nath K., Mouhieddine T. H. et al. Interventions and Outcomes of Patients With Multiple Myeloma Receiving Salvage Therapy After BCMA- Directed CAR T Therapy. // Blood. – 2023. – Vol. 141, N. 7. – P. 756–765.
36. Touzeau C., Krishnan A., Moreau P. et al. Efficacy and Safety of Teclistamab (Tec), a B- Cell Maturation Antigen (BCMA) × CD3 Bispecific Antibody, in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) After Exposure to Other BCMA-Targeted Agents. // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – P. 8013-8013.
37. Nooka A., Lesokhin A., Mohty M. et al. Efficacy and Safety of ELRANATAMAB in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Prior B- Cell Maturation Antigen–Directed Therapies: A Pooled Analysis From MAGNETISMM Studies. // Hematology, Transfusion and Cell Therapy. – 2023. – Vol. 45. – P. S405-S405.
38. Ferreri C. J., Hildebrandt M. A. T., Hashmi H. et al. Real- World Experience of Patients With Multiple Myeloma Receiving Ide-Cel After a Prior BCMA-Targeted Therapy. // Blood Cancer Journal. – 2023. – Vol. 13, N. 1. – P. 117-117.
39. Hansen D. K., Sidana S., Peres L. C. et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real- World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, N. 11. – P. 2087–2097.
40. Munshi N. C., Anderson L. D., Shah N. et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, N. 8. – P. 705–716.
41. Cohen A. D., Mateos M. V., Cohen Y. C. et al. Efficacy and Safety of Cilta-Cel in Patients With Progressive Multiple Myeloma After Exposure to Other BCMA- Targeting Agents. // Blood. – 2023. – Vol. 141, N. 3. – P. 219–230.
42. Mouhieddine T. H., Van Oekelen O., Melnekoff D. T. et al. Sequencing T- Cell Redirection Therapies Leads to Deep and Durable Responses in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma. // Blood Advances. – 2023. – Vol. 7, N. 6. – P. 1056–1064.
43. Ahmed N., Wesson W., Mushtaq M. U. et al. “Waitlist Mortality” Is High for Myeloma Patients With Limited Access to BCMA Therapy. // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1206715.
44. Philipp N., Kazerani M., Nicholls A. et al. T- Cell Exhaustion Induced by Continuous Bispecific Molecule Exposure Is Ameliorated by Treatment- Free Intervals. // Blood. – 2022. – Vol. 140, N. 10. – P. 1104–1118.
45. Dholaria B. R., Weisel K., Mateos M.- V. et al. Talquetamab (Tal) + Daratumumab (Dara) in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated TRIMM- 2 Results. // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, N. 16 (Suppl). – P. 80038003.
46. Searle E., Quach H., Wong S. W. et al. “Teclistamab in Combination With Subcutaneous Daratumumab and Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma: Results From One Cohort of MajesTEC- 2, a Phase1b, Multicohort Study. // Blood. – 2022. – Vol. 140, Supplement 1. – P. 394–396.
47. Matous J., Biran N., Perrot A. et al. Talquetamab + Pomalidomide in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Safety and Preliminary Efficacy Results From the Phase 1b MonumenTAL- 2 Study. // Blood. – 2023. – Vol. 142, Supplement 1. – P. 1014-1014.
48. Dombeck C., Swezey T., Gonzalez Sepulveda J. M. et al. Patient Perspectives on Considerations, Tradeoffs, and Experiences With Multiple Myeloma Treatment Selection: A Qualitative Descriptive Study. // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, N. 1. – P. 65-65.
49. Delforge M., Shah N., Miguel J. S. F. et al. Health- Related Quality of Life With Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. // Blood Advances. – 2022. – Vol. 6, N. 4. – P. 1309–1318.
50. Чеботкевич В.Н., Кулешова А.В., Жернякова А.А., Кострома И.И., Киселева Е.Е., Кайтанджан Е.И., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В., Грицаев С.В. Инфекционные осложнения у пациентов с множественной миеломой, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых периферических клеток// Cellular Therapy and Transplantation / Клеточная терапия и трансплантация. - 2021. - Т. 10, № 1. - 63-68.
51. Martin T. G., Mateos M. V., Nooka A. et al. Detailed Overview of Incidence and Management of Cytokine Release Syndrome Observed With Teclistamab in the MajesTEC- 1 Study of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. // Cancer. – 2023. – Vol. 129, N. 13. - 2035–2046.
52. Mazahreh F., Mazahreh L., Schinke C. et al. Risk of Infections Associated With the Use of Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis. // Blood Advances. – 2023. – Vol. 7, N. 13. – P. 3069–3074.
53. Lancman G., Parsa K., Kotlarz K. et al. IVIg Use Associated With Ten- Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated With Anti- BCMA Bispecific Antibodies. // Blood Cancer Discovery. – 2023. – Vol. 4, N. 6. – P. 440–451.
54. Rodriguez-Otero P., Usmani S., Cohen A. D. et al. International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee Consensus Guidelines and Recommendations for Optimal Use of T- Cell- Engaging Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. // Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25, N. 5. – P. e205–e216.
55. Lee H., Ahn S., Maity R. et al. Immune and Genome Profiling of Myeloma Patients Treated With Sequential Immunotherapies Reveal Differential Non- Overlapping Mechanisms of Resistance. // Blood. – 2023. – Vol. 142. – P. 1945-1945.
56. Laurent S. A., Hoffmann F. S., Kuhn P.- H. et al. γ- Secretase Directly Sheds the Survival Receptor BCMA From Plasma Cells. // Nature Communications. – 2015. – Vol. 6, N. 1. – P. 7333-7333.
57. Elmeliegy M., Kei Lon H., Wang D. et al. Soluble B-Cell Maturation Antigen as a Disease Biomarker in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Evaluation From Elranatamab (ELRA) Magnetismm Studies. // Blood. – 2023. – Vol. 142. – P. 3345-3345.
58. Bujarski S., Goldwater M. S., Regidor B. S. et al. Baseline Serum B- Cell Maturation Antigen Levels Predict Time to Disease

Progression for Patients With Smoldering Multiple Myeloma. // European Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 107, N. 3. – P. 318–323.
59. Girgis S., Wang Lin S. X., Pillarisetti K. et al. Effects of Teclistamab and Talquetamab on Soluble BCMA Levels in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. //Blood Advances. – 2023. – Vol. 7, N. 4. – P. 644–648.
60. Lee H., Durante M., Ahn S. et al. The Impact of Soluble BCMA and BCMA Gain on Anti- BCMA Immunotherapies in Multiple Myeloma. // Blood. – 2023. – Vol. 142, Supplement 1. – P. 4688-4688.
61. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof I. S. et al. Daratumumab Depletes CD38+ Immune Regulatory Cells, Promotes T- Cell Expansion, and Skews T- Cell Repertoire in Multiple Myeloma. // Blood. – 2016. – Vol. 128, N. 3. – P. 384–394.
62. Rodriguez Otero P., D'Souza A., Reece D. et al. S188: TECLISTAMAB in Combination With DARATUMUMAB, A Novel, Immunotherapy- Based Approach for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Phase 1B Results. HemaSphere. – 2022. – Vol. 6. – P. 89–90.
63. Cohen Y. C., Morillo D., Gatt M. E. et al., First Results From the RedirecTT-1 Study With Teclistamab (Tec)+ Talquetamab (Tal) Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (American Society of Clinical Oncology, 2023).
64. Chen H., Yu T., Lin L. et al. γ- Secretase Inhibitors Augment Efficacy of BCMA- Targeting Bispecific Antibodies Against Multiple Myeloma Cells Without Impairing T- Cell Activation and Differentiation. //Blood Cancer Journal. – 2022. – Vol. 12, N. 8. – P. 118-118.
65. Hallett W. H. D., Jing W., Drobyski W. R., Johnson B. D. Immunosuppressive Effects of Multiple Myeloma Are Overcome by PD-L1 Blockade. // Biology of Blood and Marrow Transplantation.- 2011. – Vol. 17, N. 8. – P. 1133–1145.
66. Chung D. J., Pronschinske K. B., Shyer J. A. et al. T- Cell Exhaustion in Multiple Myeloma Relapse After Autotransplant: Optimal Timing of Immunotherapy. // Cancer Immunology Research. – 2016. – Vol. 4, N. 1. – P. 61–71.
67. Liu Z., Xu X., Liu H., Zhao X., Yang C., Fu R. Immune Checkpoint Inhibitors for Multiple Myeloma Immunotherapy. // Experimental Hematology & Oncology. – 2023. – Vol. 12, N. 1. – 99-99.
68. Görgün G., Samur M. K., Cowens K. B. et al. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade- Induced Immune Response in Multiple Myeloma. // Clinical Cancer Research. – 2015. – Vol. 21, N. 20. – P. 4607–4618.
69. Mateos M. V., Orlowski R. Z., Ocio E. M. et al. Pembrolizumab Combined With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase I KEYNOTE- 023 Study. // British Journal of Haematology. – 2019. – Vol. 186, N. 5. – P. e117–e121.
70. Семочкин С.В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы. // Клиническая онкогематология. – 2025. – Т.18, № 2. – С. 105-120.

Кобилянская В.А.[1], Силина Н.Н.[1], Бессмельцев С.С. [1,2].

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования <Северо-Западный государственный медицинский университет имени И,И. Мечникова>Министерства здравоохранения Российской Федерации

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Резюме. Ингибиторы факторов свертывания крови вырабатываются у больных с врожденным геморрагическим диатезом в ответ на проведение заместительной терапии (аллоантитела) и у людей без предшествующей истории нарушения системы гемостаза (аутоантитела). Они частично или полностью нейтрализуют активацию или функцию специфического коагуляционного фактора или способствует быстрому его удалению из циркуляции, что клинически характеризуется геморрагическими проявлениями от минимальных по интенсивности кровотечений до угрожающих жизни состояний. Характерным лабораторным признаком присутствия ингибиторов факторов свертывания крови является удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) или протромбинового времени (ПВ) в зависимости от роли ингибируемого фактора во внутреннем или внешнем пути свертывания крови. Только в присутствии ингибитора фактора XIII оба показателя остаются в пределах референсных интервалов. Появление у пациента сразу нескольких антител к факторам свертывания – чрезвычайно редкое явление. В данной статье рассматривается клинический случай выявления нескольких аутоантител к факторам свертывания крови у пациентки с проявлениями кровоточивости.

Ключевые слова: активированное парциальное тромбопластиновое время, кровотечение, ингибиторы факторов свертывания.

Kobilyanskaya V.A.[1], Silina N.N.[1], Bessmeltsev S.S. [1,2]

[1]Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency"
[2]Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

COAGULATION FACTOR INHIBITORS IN A PATIENT WITH HEMORRHAGIC SYNDROME (CLINICAL CASE)

Resume. Inhibitors of blood coagulation factors are produced in patients with congenital hemorrhagic diathesis in response to replacement therapy (alloantibodies) and in people without a prior history of hemostasis system disorders (autoantibodies). They partially or completely neutralize the activation or function of a specific coagulation factor or promote its rapid removal from the circulation, which is clinically characterized by hemorrhagic manifestations ranging from minimal bleeding to life-threatening conditions. A characteristic laboratory sign of the presence of blood coagulation factor inhibitors is a prolongation of the activated partial thromboplastin time (APTT) or prothrombin time (PT), depending on the role of the inhibited factor in the intrinsic or extrinsic blood coagulation pathway. And only in the presence of a factor XIII inhibitor do both parameters remain within the reference intervals. The appearance of several antibodies to factors in a patient at once.

Keywords: Activated partial thromboplastin time, bleeding, coagulation factor inhibitors.

Введение. Гемостаз является сложным и строго регулируемым процессом. Гемостатический баланс – это поддержание равновесия системы гемостаза в физиологических условиях. Смещение гемостатического баланса в ту или иную сторону может привести как к кровотечению (геморрагическому диатезу), так и к тромбозу. Геморрагические диатезы можно разделить на две основные группы. Первая – это генетически обусловленные изолированные нарушения одного из звеньев гемостаза, так называемые врожденные вазопатии, тромбоцитопатии и коагулопатии. Эта группа заболеваний характеризуется определенным типом наследования, симптомами кровоточивости различной локализации, которые возникают у больных чаще всего в раннем возрасте и отмечаются на протяжении всей жизни (например, болезнь Виллебранда). Ко второй группе относятся приобретенные нарушения в системе гемостаза. Эти состояния встречаются значительно чаще, чем врожденные (наследственные), и обычно обусловлены сочетанными изменениями в нескольких звеньях гемостаза [1]. Важнейшим

диагностическим критерием для всех приобретенных геморрагических диатезов является развитие кровоточивости у людей, которые ранее не имели подобных проявлений, а также отсутствие аналогичных симптомов у родственников больного первой линии родства. Одной из таких причин приобретенных нарушений в системе гемостаза является наличие ингибиторов факторов свертывания, которые определяются у больных с врожденным геморрагическим диатезом в ответ на проведение заместительной терапии (аллоантитела) и у людей без предшествующей истории нарушения коагуляции (аутоантитела) [1]. Данные антитела частично или полностью нейтрализуют активацию или функцию специфического коагуляционного фактора или способствует быстрому его удалению из циркуляции, что клинически характеризуется геморрагическими проявлениями от минимальных по интенсивности кровотечений до угрожающих жизни состояний [2; 3]. Ингибиторы факторов свертывания крови развиваются и при других патологических состояниях: у больных желудочно-кишечными заболеваниями, при амилоидозе, инфекционных заболеваниях, на фоне лекарственной терапии (психотропные средства), у больных с гематологическими заболеваниями, а также гипотиреозом, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями [5; 14].

Из всех видов ингибиторов с наибольшей частотой встречаются ингибиторы фактора VIII, приблизительно от 1,3 до 1,5 случаев на миллион населения в год [2]. Они развиваются у лиц без геморрагических проявлений в анамнезе и являются причиной, так называемой, приобретенной гемофилии А. В 50% наблюдений приобретенная гемофилия А развивается на фоне аутоиммунных и онкогематологических заболеваний, солидных опухолей, на фоне лечения производными пенициллина, во время беременности и в послеродовом периоде. Идиопатические случаи описаны у лиц обоего пола, чаще в пожилом возрасте [5; 9]. С меньшей частотой встречаются ингибиторы факторов I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII и Виллебранда [1–7]. В основном они ассоциируются с аутоиммунными, лимфопролиферативными и другими онкогематологическими заболеваниями [8]. Приобретенные ингибиторы факторов свертывания крови развиваются и при других патологических состояниях [1; 8–10]. Например, аутоантитела к фактору IX описаны у больных заболеваниями желудочно-кишечного тракта, к фактору X – при амилоидозе, инфекционных заболеваниях, на фоне противоопухолевой терапии, у пациентов с гипотиреозом, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ингибитор фактора XI – при раке простаты и мочевого пузыря, у пациентов с вирусной пневмонией, гломерулонефритом и язвенным колитом [1; 2; 8–10]. Аутоантитела к фактору XIII, ответственные за приобретенный дефицит, в большинстве случаев встречаются у пожилых людей на фоне аутоиммунных и гематологических заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), аутоиммунная гемолитическая анемия, а также при лечении пенициллином, амиодароном и другими лекарственными препаратами [1; 6; 7; 12; 20]. К числу наиболее редких приобретенных ингибиторов относят антитела к фибриногену, факторам V, VII и XII. Аутоантитела к фибриногену описаны при множественной миеломе, у женщин с резус-отрицательной кровью (Rh–), а также на фоне осложненного течения беременности. Чаще всего антитела к фибриногену ассоциированы с кровоточивостью, хотя описаны случаи высокого титра антител к фибриногену у беременных, но без каких-либо геморрагических проявлений [8]. Ингибиторы фактора V встречаются крайне редко и основными причинами развития аутоантител к фактору V являются злокачественные и аутоиммунные заболевания [4; 13]. Наличие ингибитора фактора VII описано у больных злокачественными и аутоиммунными заболеваниями, при назначении некоторых лекарственных препаратов (иммуномодуляторы, антибиотики) и клинически всегда проявляется тяжелыми кровотечениями, как и в случаях с ингибитором фактора VIII [5]. Аутоантитела к фактору XII описаны у пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, заболеваниями печени [10]. В отличие от других типов аутоантител ингибитор фактора XII способствует развитию клинических проявлений артериальных тромбозов и невынашиванию беременности в связи со снижением активирующего действия фактора XII на фибринолитическую активность крови [9].

Характерным лабораторным признаком присутствия ингибиторов факторов свертывания крови является удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) или протромбинового времени (ПВ) в зависимости от роли ингибируемого фактора во внутреннем или внешнем пути свертывания крови. В присутствии ингибитора фактора XIII оба показателя остаются в пределах референсных значений. Аналогичные изменения АПТВ и реже ПВ характерны и для другой группы неспецифических ингибиторов – волчаночного антикоагулянта (ВА). Но в отличие от ингибиторов факторов свертывания крови присутствие ВА преимущественно ассоциировано с развитием тромботических осложнений [14-17]. Увеличение показателя АПТВ свидетельствует об изменении во внутреннем пути свертывания крови и может быть обусловлено несколькими причинами:

- антикоагулянтной терапией (нефракционированный гепарин);
- снижением активности факторов XII, XI, IX и VIII;
- наличием специфического ингибитора факторов XII, XI, IX и VIII;
- и неспецифического – ВА;

- развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС синдром).

Появление антител сразу к нескольким факторам свёртывания крови у одного и того же больного – чрезвычайно редкое явление, поэтому каждый случай требует тщательного анализа. В связи с этим, описание данного клинического случая представляет значительный интерес.

Цель работы. Определить наличие ингибиторов факторов свертывания крови у пациентки с геморрагическим синдромом.

Материалы и методы. Пациентка А. 52 лет обратилась к врачу в связи с эпизодом умеренного кровотечения, которое произошло при обработке слизистой полости рта через 7 дней после оперативного вмешательства по поводу подрезания верхних уздечек. Из анамнеза известно, что в детстве у пациентки были очень редкие, незначительные по интенсивности и продолжительности носовые кровотечения, незначительные по размеру посттравматические экхимозы. Удаление зубов и малые оперативные вмешательства без особенностей. В 49 лет была неадекватная реакция на гирудотерапию – длительное кровотечение из места укуса. Семейный анамнез не отягощен. В стационаре, куда ранее была доставлена больная, хирургический гемостаз был достигнут после наложения швов. Лабораторное исследование выявило удлинение АПТВ до 44,4 сек при референсном интервале 25,9 – 38,2 сек. Более подробных исследований состояния гемостаза не проводилось. Иммунологическое обследование показало достоверное увеличение антител к нативной ДНК (увеличение показателя в 2 раза), к денатурированной ДНК (показатель у пациентки равен 25 МЕ/мл при референсном значении до 20 МЕ/мл), а также уровня низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Наличие анти-ДНК антител, равно как и увеличение уровня низкомолекулярных ЦИК, характерно для системных аутоиммунных заболеваний. На момент обследования в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России клинические проявления аутоиммунного заболевания у пациентки отсутствовали. Вышеперечисленные анамнестические данные не позволяли сделать заключение о наличии у больной клинически значимого геморрагического заболевания.

Исследование состояния гемостаза больной проводилось в динамике и включало определение общих коагуляционных показателей: АПТВ, АПТВ с нормализованной плазмой (mix-test), протромбинового теста по Квику (ПВ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена по Клауссу и активности коагуляционных факторов XII, XI, X, IX, VIII, V. Исследования проводили на автоматическом коагулометре ACL ELITE PRO с использованием реактивов Instrumentation Laboratory. Определение ристомицин-кофакторной активности фактора Виллебранда и индуцированной агрегации тромбоцитов проводили на анализаторе агрегации тромбоцитов АР-2110 (Solar, Беларусь). Определение ВА проводилось согласно рекомендациям Международного Комитета по тромбозу и гемостазу с помощью функциональных методов, основанных на способности ВА in vitro ингибировать фосфолипидзависимые коагуляционные реакции в плазме, с использованием трехэтапной системы тестирования, состоящей из скринингового, корректирующего и подтверждающего тестов (screen-mix-confirm) [14; 15].

Определение активности ингибитора основано на его способности в процессе инкубации с эталонной нормальной смешанной плазмой снижать в ней активность фактора. После 2-х часовой инкубации определяют остаточную активность (ОА) исследуемого фактора в разведениях плазмы. При этом находят то разведение, где ОА (по калибровочному графику) находится в пределах от 25% до 75%. Принято, что снижение на 50% активности фактора в эталонной референтной плазме соответствует активности ингибитора, равной 1 Бетезда-единице (1 БЕ) [18; 19].

Результаты и обсуждение. Исследования показателей системы гемостаза представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты коагулограммы пациентки А.

Показатели коагулограммы	Показатели контрольной плазмы	I обследование	II обследование	III обследование
АПТВ, с	25 – 35	52,9	48,7	51,3
Индекс АПТВ	0,8 – 1,1	1,76	1,62	1,71
АПТВ mix, с		48,1(в контроле – 31,2)	45,5 (в контроле – 30,8)	45,6 (в контроле – 30,5)
Фибриноген, г/л	1,8 – 4,0	2,88	-	-
Протробминовый тест по Квику, %	86 – 114	113	-	-
Тромбиновое время, с	10 – 20	11,8	-	-
Ф.VIII, %	58 – 180	85	23,5	27,4
Ф. Виллебранда, %	54 – 153	180	-	-

Ф.IX, %	55 – 163	-	13	11
Ф. XI, %	67 – 127	-	10,2	13
Ф. XII, %	75 – 125			18,4
Ф.X, %	60 – 152	-	100	-
Ф.V, %	58 – 190	-	110	-

Как видно из данных, представленных в таблице, показатели протромбинового теста по Квику, концентрации фибриногена и тромбинового времени соответствовали референсным значениям при однократном определении. В первую очередь пациентке был проведен АПТВ mix-тест как для подтверждения/исключения дефицита факторов свертывания крови, так и наличия ингибитора. В mix-тесте не было получено коррекции АПТВ, что позволило предположить наличие ингибитора. В связи с этим было проведено определение ВА: нормализованное отношение было равно 1,03, что не превышало патологическое значение 1,2, при котором ВА считается положительным. При динамическом исследовании выявлено снижение активности факторов XII, XI, IX и VIII относительно контрольных значений, тогда как факторы V и X, характеризующие общий путь свертывания крови, не были снижены, так как протромбиновый тест по Квику не был изменен. Далее было проведено исследование на наличие ингибитора (таблица 2).

Таблица 2

Определение ингибиторов факторов свертывания крови у пациентки А.

Показатель	Исходные значения факторов (%)	Значения факторов при разведении плазмы (%)					Наличие ингибитора (БЕ)
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	
Ф. XII	18,4	-	-	135	-	-	отсутствует
Ф. XI	10,2	-	-	-	-	70	1,56
Ф. IX	13,0	-	-	-	-	93	1,0
Ф. VIII	23,5	-	-	104	-	-	отсутствует

***Примечание**: БЕ – Бетезда единицы*

Известно, что действие ингибитора, обладающего нейтрализующим эффектом, может быть ослаблено разведением плазмы и в результате активность исследуемого фактора повышается. Напротив, для истинного дефицита характерно снижение активности фактора свертывания крови по мере разведения плазмы. Следовательно, если при разведении плазмы активность исследуемого фактора повышается, то это является подтверждением присутствия ингибитора. Но если при разведении плазмы активность снижается, то это – дефицит. Исследование активности факторов XII, XI, IX и VIII в последовательных двойных разведениях плазмы больной выявило следующее: активность факторов XII и VIII в разведении плазмы 1:8 повысилась от исходных значений 18,4% и 23,5% до 135% и 104% соответственно; активность факторов XI и IX составила 70% и 93% в разведении плазмы 1:32 при исходных значениях 16,2% и 18,9 % соответственно. Таким образом, активность ингибитора фактора XI составила 1,56 БЕ, ингибитора фактора IX – 1,0 БЕ (таблица 2).

Заключение. Таким образом, у пациентки А, обратившейся с жалобами на развитие кровотечения со слизистой оболочки полости рта после малоинвазивного оперативного вмешательства, выявлено удлинение АПТВ и снижение активности факторов VIII, IX, XI и XII. При проведении теста смешивания АПТВ установлено отсутствие коррекции времени свертывания с контрольной плазмой, что может свидетельствовать о наличии ингибитора. При последующем исследовании обнаружен ингибитор к факторам IX и XI.

Особенностью данного наблюдения является слабая корреляция между клиническим фенотипом и лабораторными нарушениями в системе гемостаза. Особых жалоб на кровоточивость пациентка не предъявляла. Единственный серьезный эпизод кровотечения, который, собственно, и явился поводом для ее обследования, развился после обработки раневой поверхности слизистой полости рта на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Кровотечение было из пульсирующего сосуда и сразу прекратилось после наложения швов. При исследовании коагулограммы выявлено снижение активности факторов XII, XI, IX и VIII, что при отрицательных результатах теста смешивания указывало на присутствие специфических ингибиторов. В результате исследования активности факторов XII, XI, IX и VIII в последовательных двойных разведениях плазмы больной было установлено, что ингибиторный эффект направлен против всех факторов внутреннего пути, но наиболее выражен в отношении факторов XI и IX.

Ингибиторный эффект не соответствовал клиническим проявлениям геморрагического синдрома, который при наличии ингибитора фактора IX должен быть тяжелой степени и, возможно, связан со сниже-

нием активности фактора XII как компенсаторного механизма, так как при его дефиците как правило не наблюдается явлений повышенной кровоточивости. В связи с этим, пациентке были даны рекомендации для дальнейшего более углубленного обследования и наблюдения. Наличие специфических ингибиторов факторов свертывания крови у данной пациентки, также может быть связано с выявлением маркеров, характерных для системных аутоиммунных заболеваний (наличие анти-ДНК антител и увеличение уровня низкомолекулярных ЦИК), и служить показанием для ранней диагностики и своевременной профилактики данной патологии [2; 12].

Таким образом, у пациентов с увеличением АПТВ, не имеющих выраженных клинических проявлений геморрагического синдрома и системных заболеваний соединительной ткани, рекомендуется исследование активности соответствующих факторов свертывания крови и специфических ингибиторов. Информативная оценка ингибиторов факторов свертывания крови у больных с геморрагическим синдромом позволит объективизировать критерии выбора и показания для специфической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al–Dawood R., Hayward C.P.M. Laboratory diagnosis of congenital and acquired coagulopathies, including rare blood coagulation disorders that are difficult to diagnose // Pathology. – 2025. – Vol. 6, №57. – P. 687–695. doi: 10.1016.
2. Belhaj M., Sheikhrouh M., Germazi S. Difficulties in laboratory diagnosis of the combination of lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors: a clinical case and literature review. // Ann Biol Clin (Paris). – 2023. – Vol. 4, №10. – P. 417–423. doi: 10.1684.
3. Davidson S., Gomes K. Laboratory and molecular diagnostics of factor XI deficiency // Semin. Thromb Hemost. – 2025. – Vol.51, №3. – P. 145–154. doi: 10.1055/s–0044–1792033.
4. Zhang Y. H., Pan X., Chu X.X., Xu W. Acquired factor V inhibitor caused by surgical trauma complicated by fatal bleeding: a clinical case and literature review. // Zhonghua Xue E, Xue Za Zhi. – Vol. 30, №12. – 2024. – 45 (S1):36. doi: 10.3760/cma.j.cn121090–20241128–00491.
5. YamaneT., Hino M., Akahori O.A. Clinical cases of acquired blood coagulation inhibitors. // Rinsho Byori. – 2000. – Vol. 48, №12. – P. 1093–101.
6. Itinose A. Acquired factor XIII deficiency, associated and non–associated with immunity. // Semin Thromb Hemost. – 2026. – Vol. 52, №4. – P. 280–303. doi: 10.1055/a–2633–0027.
7. Souri M., Osaki T., Ichinose A. Detection of factor XIII inhibitors in 33 patients with autoimmune factor XIII deficiency in Japan. // Int J Hematol. – 2024. – Vol. 120, №4. – P. 472–481. doi: 10.1007/s12185–024–03807.
8. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1). // Вестник гематологии. – 2022. – Т.8, № 2. – С. 4–26.
9. Федеральное руководство по гематологии. Т. – 2. / под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК. – 2024. – 572 с. (ISBN 978–5–91894–177–1).
10. Clauser S., Calmette L. How to interpret and treat prolonged blood clotting time or activated partial thromboplastin time. // Rev Med Interne. – 2024. – Vol. 45, №9. – P. 549–558. doi: 10.1016.
11. Demoy M., Labrousse J., Grand F., Moyrand S. et al. Factor XI deficiency: relevance and literature review. // An n Biol Clin (Paris). – 2024. – Vol. 82, №6. – P. 225–236. doi: 10.1684.12. Song J., Liu L., Ding B., Xia A. et al. Comparison of outcomes in autoimmune acquired factor XIII deficiency with and without underlying diseases: a systematic review. // Thromb Thrombolysis. – 2026. – Vol.59 (1), №1. – P. 116–124. doi: 10.1007/s11239–025–03148–5.
13. Rasmussen K.L., Philips M., Tripodi A., GetzeG.P. Unexpected isolated prolongation of activated partial thromboplastin time: a practical mini–review. // Eur J Haematol. – 2020. – Vol. 104, №6. – P. 519–525. doi: 10.1111/ejh.1339.
14. Swadzba J., Iwaniec T., Pulka M. et al. Lupus anticoagulant: perfomans of the tests as recommended by the latest ISTH guidelines. // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol.9. – P. 1776–83.
15. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et all. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol.4. – P. 295–306.
16. Santoro R.K., Molinari A.K., Leotta M., Martini T. Isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time: not just a bleeding risk! // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol.59, №6 – P. 1169. doi: 10.3390/medicina59061169.
17. ZhangK., Lu S–S., GaoP–L., FuX–Y. Remarkable Prolongation of Irreversible APTT and Non–Significant Hemorrhage: A Rare High Titer of FVIII Inhibitor Case Report and Literature Review. // Clin Lab Anal. – 2026. – Vol. 40(2), №1:e70158. doi: 10.1002/jcla.70158.
18. Rasmussen K.L., PhilipsM., TripodiA., GoetzeJ.P. Unexpected Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: A Practical Mini–Review. Rev Med Interne. September. – 2024. – Vol. 45(9). – P. 549–558. doi: 10.1016.
19. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. // Справочное пособие. – Изд.3. – М.: «Ньюдиамед». – 2008г. – С. 105–108. ISBN 978–5–88107–069–4.
20. Бессмельцев С.С. Выбор методов лечения аутоиммунной гемолитической анемии. // Вестник гематологии. –2025. – Т. 21, № 3. – С. 4–26.